4.

Dr. med. EMIL JUCKUFF.

AUFFINDUNG EINES DOSIRUNGSGESETZES.

VERSUCHE

ZUR

AUFFINDUNG EINES DOSIRUNGSGESETZES.

Eine toxicologisch-mathematische Studie

von

Dr. med. **Emil Juckuff.**

MIT 4 TAFELN UND 1 ABBILDUNG IM TEXT.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1895.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
22 JAN 96

I. Ueber eine gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad bei der Verflüssigung rother Blutkörperchen durch einige Alkylderivate.

Einleitung, Vorversuche und experimentelle Methode.

Bekanntlich haben Alkohol, Aether und Chloroform die Eigenschaft, das Blut lackfarben zu machen. Man kann nun leicht die Zahl dieser Mittel durch Versuche um ein Beträchtliches vermehren, und es stellt sich dann heraus, dass, die Alkaloide ausgenommen, fast alle Substanzen, welche narkotisch [1]) wirken, zugleich in eigenthümlicher Weise das Protoplasma lebender Blutkörperchen derart verändern, dass seine Bestandtheile in Lösung gehen. Dies gilt ebenso für Chloralhydrat, Amylenhydrat, Dichlorhydrin und andere neutrale Fettkörper als für das doch wenigstens beim Menschen narkotisch wirkende Phenol. Sogar die Gallensäuren vereinigen beide Wirkungen mit einander. Mir ist nur eine Ausnahme von dieser Regel bekannt, nämlich das Sulfonal. Jedoch scheint es, als wäre der Grund für sein abweichendes Verhalten darin zu suchen, dass seine geringe Löslichkeit es verhindert, eine zur Hervorbringung eines deutlichen Effectes genügende Concentration herzustellen.

1) Dass die Wirkung des destillirten Wassers auf die Blutzellen eine wesentlich andere als die der hier zu besprechenden Gruppe von Körpern ist, kann man daraus schliessen, dass seine Wirksamkeit durch Salzzusatz aufgehoben wird, was bei diesen Substanzen nicht der Fall ist. Daraus folgt mit Nothwendigkeit, dass der Angriffspunkt am Protoplasma, resp. die Eigenschaften des störenden Agens, welche den Protoplasmazerfall herbeiführen, beim destillirten Wasser und bei dieser Körpergruppe verschieden sind.

Es soll nun aber nicht die Aufgabe der folgenden Untersuchung sein, die Zahl derart wirkender Substanzen um ein Wesentliches zu vermehren, vielmehr hatte ich hierbei den Punkt im Auge, dass das Studium dieser Protoplasmaänderung gröbster und vielleicht auch einfachster Natur uns einen ersten Fingerzeig geben solle über die Gesetze, welche die Protoplasmaänderungen durch toxische Einflüsse überhaupt beherrschen. Das Nächstliegende aber ist wohl zu fragen: welche Beziehung findet denn statt zwischen der Menge von toxischer Substanz und dem Grade der Wirkung? Hat die doppelte Menge Substanz in allen Fällen den doppelten Effect zur Folge, oder wächst die Intensität in einer andern Progression?

Veranlassung, mir die Frage nach dem Wirkungsgrade verschiedener Giftmengen überhaupt vorzulegen, war aber der im Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. III. S. 289—294 mitgetheilte Fall von Koppe, welcher gelegentlich eines Selbstversuchs mit Digitoxin eine schwere Vergiftung durchmachen musste. Koppe nahm ½ mg Digitoxin, ohne dass sich irgendwelche subjective oder objective Veränderung bemerken liess. 1 mg, 24 Stunden später genommen, also zu einer Zeit, wo möglicherweise noch ein Bruchtheil der ersten Dosis im Körper vorhanden war — man schreibt ja den Digitaliskörpern eine cumulative Wirkung zu und leitet dieselbe von einer verzögerten Ausscheidung ab — bewirkten so geringfügige Störungen, dass Koppe anfangs geneigt war, dieses kleine Unwohlsein überhaupt nicht auf die genommene Dosis Digitoxin zu beziehen. 2 mg, die er, um endlich seinen Zweck zu erreichen, 4 Tage später nahm, bewirkten nach wenigen Stunden die schwersten Vergiftungserscheinungen und ein viertägiges Krankenlager. Erst 8 Tage später war das frühere Wohlbefinden und der ehemalige Kräftezustand wieder erreicht. Aus diesen mit so viel Leiden erkauften Erfahrungen geht für die hier zu behandelnde Frage meiner Meinung nach dies hervor, dass 2 mg Digitoxin eine Wirkung entfalten, die nicht doppelt sondern um ein Vielfaches die Wirkung, welche 1 mg hervorruft, übertrifft. ½ mg liess aber gar keine Wirkung erkennen. Aehnlichen Verhältnissen werden wir bei den folgenden Versuchen wieder begegnen.

Zur Lösung der gestellten Aufgabe, nämlich eine gesetzmässige Beziehung zwischen der verwendeten Menge Substanz und dem Grade der Wirkung mit Hülfe des Experimentes zu eruiren, sind zwei Bedingungen zu erfüllen. Zunächst was die Art der Dosirung betrifft. Eine irgendwie einverleibte Menge einer giftigen Substanz braucht je nach dem Orte der Application eine längere oder kürzere Zeit, bis

sie sich gleichmässig im Organismus vertheilt hat, und nur der Bruchtheil ist im gegebenen Zeitpunkt als wirksam anzusehen, welcher nach seiner Resorption in innige Berührung mit den Geweben getreten, aber noch nicht ausgeschieden ist. Um jedoch die Verhältnisse so klar übersehen zu können, dass sich die Beobachtungen womöglich zu einem in mathematischer Form auszudrückenden Gesetz zusammenfassen lassen, ist es nöthig, denselben Concentrationsgrad an fremder Substanz in den Flüssigkeiten, welche die lebenden Zellen umspülen, längere Zeit gleichmässig zu erhalten. Dies dürfte für viele toxische Vorgänge schwierig oder unmöglich sein. Bei Versuchen über die Einwirkung giftiger Substanzen auf das Blut ist diese Bedingung leicht zu erfüllen. Wir bedürfen aber zweitens eines Maassstabes für die Intensität einer Einwirkung. Hierfür benutzte ich die Geschwindigkeit der Reaction, welche zwischen dem Protoplasma der rothen Blutkörperchen und der zugesetzten fremden Substanz eintritt und zur Zerstörung und Auflösung der lebenden Zellen führt. Setzt man die Zeit, welche verläuft, bis die Einwirkung einer gemessenen Menge fremder Substanz auf das lebende Protoplasma zu einem bestimmten Ziele gelangt, reciprok, so erhält man ein Maass für die Intensität des toxischen Effectes. Haben wir demnach zwei gleiche Mengen Blut, setzen dieselben verschiedenen Concentrationen eines Mittels aus, das die Blutkörperchen zerstört, und beobachten die Zeiten t_1 und t_2, innerhalb welcher ein gleicher Grad von Durchsichtigkeit des Blutes hervorgerufen wird, wie bei einem Controllpräparat, so verhalten sich die Intensitäten $i_1 : i_2 = \frac{1}{t_1} : \frac{1}{t_2}$. Diese Beobachtungen sind ziemlich scharf zu machen, und die experimentellen Schwierigkeiten lagen, wie wir weiter sehen werden, anderswo als darin, dass es bei einiger Uebung unausführbar gewesen wäre, den Endpunkt der Reaction, die vollkommene Auflösung der Blutkörperchen, ausreichend scharf zu bestimmen.

Fügt man zu je 10 ccm defibrinirten Blutes, welches sich in mit Gummistopfen wohl verschlossenen Reagenzgläsern befindet, 0,4 bis etwa 1 ccm Aether, schüttelt gut durch und beobachtet, wie viel Zeit vergeht, bis man das Licht einer Kerze durch die nach dem Umkehren des Gefässes an der Glaswand adhärirende Blutschicht mit gleicher Deutlichkeit sieht, wie bei einem fertigen Controllpräparat, so findet man, dass die Dosis Aether, welche in der halben Zeit die Blutkörperchen zur Auflösung bringt, als eine andere, nur um einen kleinen Bruchtheil die halb so intensiv wirkende Aethermenge übertrifft. Man erhält nun aber keineswegs, wenn die Dosis

um einen gleichen Betrag sich vergrössert, ein gleiches Verhältniss der zur vollständigen Auflösung der Blutkörperchen nöthigen Zeitintervalle. Wäre dies der Fall, so erhielten wir, wenn wir Dosen als Abscissen, Zeiten als Ordinaten auftragen, graphisch eine gerade Linie, welche im Bereich der kleineren Dosen sich von der Abscissenlinie entfernt, mit den wachsenden Dosen sich derselben nähert, um einen Winkel von bestimmter Grösse mit ihr zu bilden. Statt dessen nehmen die Zeiten im Bereich der kleinsten wirksamen Dosen rascher ab als fernerhin, und wir erhalten graphisch eine Curve, welche dem Anfangspunkte des Coordinatensystems ihre convexe Seite zuwendet. Dieselben Resultate erhält man auch mit Alkohol, Amylenhydrat, Chloralhydrat und Chloroform, nur dass die Dosen, welche eine gleich intensive Wirkung entfalten, beim Alkohol am grössten, beim Chloroform am kleinsten sind.[1])

Ich stellte mir nun nach diesen Vorversuchen die Aufgabe, die Beobachtungen womöglich so genau zu machen, dass eine ziffermässige Fixirung der Beobachtungsreihen und des Gesetzes, welches dieselben beherrscht, sich mit mathematischen Hülfsmitteln durchführen liesse, war aber zunächst genöthigt, nach einer für diesen Zweck ausreichend scharfen, experimentellen Methode zu suchen.

Behält man nämlich die Methode, Blut mit einem flüssigen Alkylderivat zu mischen, bei, so gelangt man, selbst wenn Blut und Substanz exact durch Wägung bestimmt werden, die Temperatur constant[2]) bleibt, und die Zeit durch Signale auf einer rotirenden Trommel notirt wird, doch nur zu ungenauen Resultaten. Der Fehler scheint mir darin zu liegen, dass auch bei sehr energischem Durchschütteln der Mischung aus Blut und dem zu prüfenden Körper ein Theil der wirksamen Substanz eine messbare Zeit hindurch in Emulsion verbleibt, und nur der Theil wirken kann, welcher in der Blutflüssigkeit sich gelöst hat; denn ich erzielte bessere Resultate, als ich die Substanz in 1 procentiger Kochsalzsolution gelöst anwandte.

Hier kam es nun zunächst darauf an, so flüchtige Körper wie Aether und Chloroform in genau gemessenen Mengen in die Reagensgläser ohne Verlust überzuführen.

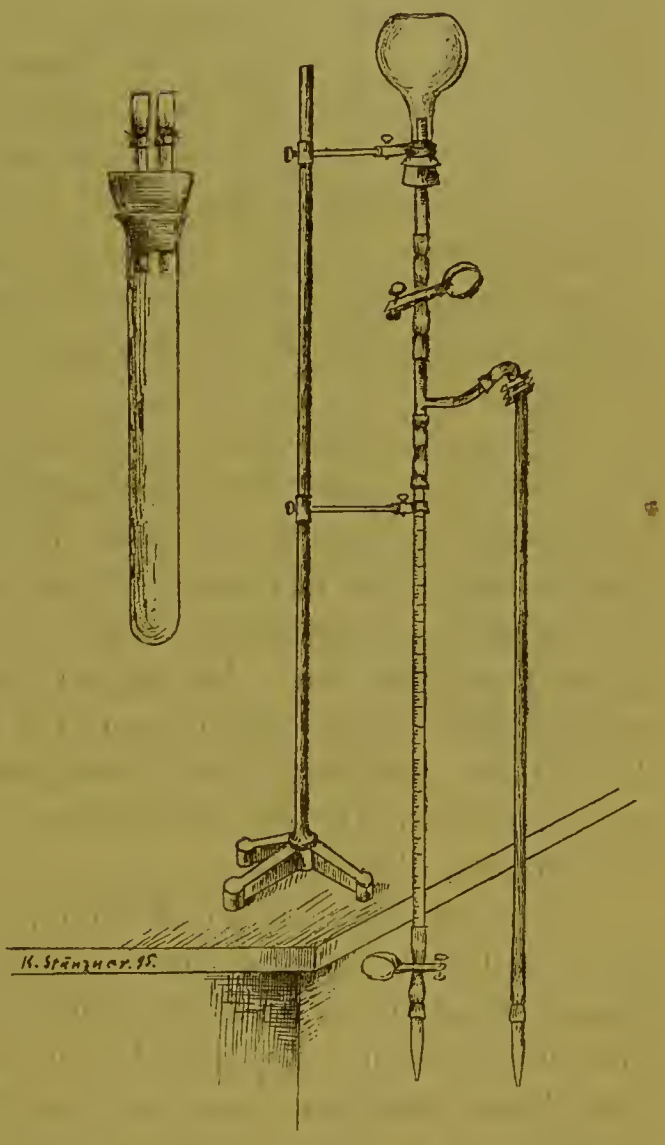
Ich wandte hierzu die folgende Methode an.

---

1) Die Substanzen scheinen also in der Intensität ihrer Einwirkung auf die lebenden Blutkörperchen und in der Intensität, welche sie als Narcotica entfalten, dieselbe Reihenfolge inne zu halten.

2) Die Gefässe wurden in einem passenden Gestelle in einen Kübel mit Eis gestellt.

Die Menge der wohl getrockneten Substanz, deren Wirkung geprüft werden sollte, wurde in einem Messkolben gewogen, derselbe schnell bis zur Marke [1]) mit 1 proc. Kochsalzlösung gefüllt und mit einem von einer kurzen Glasröhre durchbohrten Kork verschlossen. An das hervorragende Glasrohr ist ein mit Quetschhahn zugeklemmter Gummischlauch angefügt. Andererseits wird das obere Ende einer Bürette durch ein Schlauchstück mit einem T-Rohr verbunden, dessen horizotaler Arm etwas nach aufwärts gekümmt ist. An diesem horizontalen Theile des T-Rohres befestigt man einen langen Schlauch, welcher bis an das untere Ende der Bürette reicht und dort mit einer ähnlichen, etwas ausgezogenen Glasröhre versehen ist wie das untere Ende der Bürette selbst.



Zum Gebrauch fixirt man den Kolben, welcher die Lösung enthält, mit seinem Halstheil nach unten an einem passenden Stativ, bringt das ihm angefügte Schlauchstück mit dem oberen vertikalen Arm des T-Rohres in Verbindung, schliesst den am horizontalen Arm des T-Rohres angefügten Schlauch durch eine Klemme dicht an seiner Ansatzstelle ab und füllt die Bürette bis zu der gewünschten Marke. Dies geschieht nur dann mit genügender Schnelligkeit, wenn die Kolben und Bürette verbindenden Zwischenstücke ausreichend weit sind. Als Aufnahmegefässe dienten Reagensgläser von gleicher Form und Grösse, welche mit doppelt durchbohrtem Gummistopfen verschliessbar sind. Die beiden Oeffnungen des Stopfes sind von kurzen Glasröhren eingenommen, an die sich kurze Schlauchstücke anfügen.[2]) Zum Zweck des Füllens aus der Bürette mit einer gemessenen Menge Lösung verbindet man ein Schlauchstück der Aufnahmegefässe mit dem unteren Theil der Bürette, das andere mit dem am horizontalen Arm des

1) Eine durch den Lösungsvorgang eingetretene Contraction der Flüssigkeit veranlasste fast bei allen Substanzen ein zweites Nachfüllen.

2) Herr College Stünzner hatte die Freundlichkeit, diese Anordnung auf der beistehenden Figur wiederzugeben.

T-Rohres befestigten Gummischlauch und öffnet den Quetschhahn der Bürette und die Klemme des Gummischlauches. So fliesst ein bestimmtes Volumen Flüssigkeit in das Aufnahmegefäss, und ein gleiches Volumen Luft kehrt aus dem Aufnahmegefäss in den oberen Theil der Bürette zurück, ohne dass eine Communication mit der Atmosphäre einen wesentlichen Verlust an flüchtiger Substanz hätte herbeiführen können. Ist das Bürettiren [1]) vollendet, so schliesst man die Oeffnungen der Schlauchstücken des Aufnahmegefässes entweder durch eingesteckte Glasstäbe oder durch einen Quetschhahn.

In die Aufnahmegefässe kamen bei den Experimenten mit Chloralhydrat und Amylenhydrat, mit welchen die meisten und genauesten Versuche angestellt wurden, je nach dem gewählten Intervall 20, 19,5 19, 18,5 ccm u. s. w. der betreffenden mit 1 proc. NaCl-Solution angefertigten Lösung, nachdem vorher 0, 1,0, 1,5 ccm u. s. w. 1 proc. Kochsalzlösung eingefüllt worden waren. In jedem Gefäss befanden sich demnach 20 ccm Flüssigkeit mit wechselnden Mengen der wirksamen Substanz. Zu diesen auf 0° abgekühlten Lösungen wurden je 1 ccm defibrinirtes Blut derselben Temperatur hinzugesetzt, dann das Gefäss, nachdem man gut durchgeschüttelt, in das schmelzende Eis zurückgestellt.

Bei diesem auf das Zwanzigfache verdünnten Blute vergleicht man natürlich nicht die Durchsichtigkeit der an der Glaswand adhärirenden Blutschicht, sondern die der gesammten Lösung in der ganzen Dicke des Gefässes mit der eines fertigen Controlpräparates. Hierfür müssen nothwendiger Weise die Dimensionen aller Reagensgläser dieselben sein. Am besten beobachtet man bei Gläsern von cylindrischer Form, wenn man das Gefäss senkrecht gegen ein 3—4 Meter entferntes Fenster hält und auf die deutliche Begrenzung eines horizontalen Fensterbalkens einstellt. Zur Zeitmessung diente einfach eine Taschenuhr.

Erst mit Hülfe dieser Methode, bei welcher die wirksame Substanz in 1 proc. Kochsalzsolution gelöst mit dem Blute in Berührung kam, gelangten wir zu Beobachtungsreihen, welche für die Rechnung brauchbar waren. Es ergiebt sich somit, dass der Vorsatz, biologische Beobachtungen einer mathematischen Verwerthung zu unterwerfen, sich in soweit nützlich erwies, als er zu einer Verbesserung der experimentellen Methode nöthigte. Wäre es uns nur auf eine graphische Wiedergabe der Beobachtungsresultate angekommen, so

1) Diese Art zu Bürettiren wurde, weil sie ziemlich bequem und einwandfrei ist, auch für so wenig flüchtige Körper wie Chloralhydrat und Amylenhydrat angewandt, obwohl ich glauben möchte, dass man auch mit dem gewöhnlichen Verfahren des Abmessens hier auskommen kann.

wären wir jedenfalls bei der ungenaueren Versuchsanordnung, bei welcher wir Blut und Aether direct mischten, stehen geblieben.

Beobachtungen und Rechnung.

Wenn ich nun den Versuch mache, für die im Folgenden mitzutheilenden Beobachtungen die Form einer mathematischen Gleichung aufzusuchen, so scheint es mir zweckmässig den Begriff Intensität zunächst unberücksichtigt zu lassen, vielmehr einfach die Grössen unverändert zu verwenden, welche die Beobachtung direct liefert, nämlich Dosis und Reactionszeit, und dieses aus dem Versuch sich ohne Weiteres ergebende Werthepaar als die Veränderlichen einer Gleichung anzusehen. Den Begriff Intensität, welchen ich oben als Reactionsgeschwindigkeit definirte, und somit als eine Function der Reactionszeit auffasste, führe ich erst später ein.

Bei jedem solchen Versuche, Beobachtungsreihen in Form einer Gleichung wiederzugeben, spielt aber ein Begriff vielleicht die wichtigste Rolle, nämlich der des Beobachtungsfehlers. Denn es ist von vornherein klar, dass jede Einzelbeobachtung verschiedene Fehler aufweist, die aus sehr mannichfaltigen Quellen stammen. Es ist unmöglich in mathematischem Sinne genau an der Bürette die Lösung mit der wirksamen Substanz abzumessen, ebensowenig die blosse Kochsalzlösung, ebensowenig das Blut. Auch das Durchschütteln beim Zusammenbringen des Blutes mit der Lösung der zu prüfenden Substanz geschieht nicht gleichmässig, und die Messung der Zeit mit der Taschenuhr bedingt gewisse Fehler. Ueber diese Verhältnisse haben wir aber noch ein ziemlich sicheres Urtheil. Schwieriger ist es anzugeben, in welchen Grenzen die Fehler schwanken können, welche durch eine ungenaue Bestimmung der Endreaction, der vollkommenen Auflösung der rothen Blutkörperchen, bedingt werden. Denn das wird zum Theil von der Uebung des Beobachters und bei der ziemlich primitiven Weise, wie wir unsere Experimente anstellen konnten, in gewissem Grade auch vom Wetter, ob der Himmel bedeckt oder wolkenlos ist, von der Tageszeit abhängen. Endlich war es nothwendig, die Gefässe zur Beobachtung kurze Zeit aus dem Eiskübel zu entfernen. Die Temperatur war demnach nicht völlig constant zu erhalten. Diese verschiedenen Fehler mögen nun bei jeder Einzelbeobachtung theils positiv, theils negativ sein; ihre algebraische Summe, welche den gesammten Fehler jedes Werthepaares darstellt, strebt aber, wie die Wahrscheinlichkeitsrechnung lehrt, einem Minimum zu. Wir werden uns jedoch der Wahrheit um so mehr nähern, je mehr Beobachtungen angestellt und in der Rechnung

verwerthet wurden, und ein solches Gesetz wird die grösste Wahrscheinlichkeit besitzen, das mit keinem der gefundenen Werthe völlig übereinstimmt, sich aber allen bis auf einen geringfügigen Unterschied gut anschliesst. Versucht man es aber diese Differenz zwischen den Werthen, wie sie die gefundene Gleichung liefert, und jedem einzelnen beobachteten Werthepaar zu vergleichen, so ist man genöthigt, entweder Zeit oder Dosis für absolut richtig gemessen zu betrachten; man rechnet demnach die Fehlersumme, die sich in Wirklichkeit sowohl auf die Bestimmung der Zeit, als auf die Abmessung der Flüssigkeiten vertheilt, nur der einen Art von Werthen zu. Dies ist bei der Beurtheilung der unten ausführlich mitgetheilten Fehlertabellen zu berücksichtigen. Für solche Coordinatenpaare, welche mittlere Dosen und mittlere Zeiten enthalten, zeigt der Fehler in der Tabelle, welche exact gemessenen Zeiten entspricht, etwa dieselbe Grösse wie in der zugehörigen, aber auf exact bestimmte Dosen bezogenen. Anders verhält es sich mit Coordinatenpaaren, welche niedrige Dosen und lange Zeiträume, oder hohe Dosen und kurze Zeiten enthalten. Hier erscheint derselbe Fehler in einer Tabelle ziemlich klein, in der anderen verhältnissmässig gross. Man erhält somit nur aus der Vergleichung zweier correspondirender Tabellen ein deutliches Bild, und ich füge deshalb noch eine graphische Darstellung bei, in welcher Kreuze die einzelnen Beobachtungen, ausgezogene Linien die Resultate der Rechnung wiedergeben.

Ich benutzte in allen meinen Versuchen aus dem Schlachthause bezogenes Kalbsblut, gelangte aber im Sommer zu einem in einer Beziehung abweichenden, ein wenig complicirteren Resultate gegenüber den einfacheren Ergebnissen, welche die Winterversuche lieferten.

Dementsprechend gestaltet sich auch die Methode der Rechnung bei den Sommerversuchen etwas anders, als bei den übrigen; ich gebe zunächst einen Sommerversuch als Beispiel.

Temperatur 0°. Chloralhydratlösung 5,62 procentig.

x = Dosis in ccm Lösung	y = Reactionszeit in Minuten
$x_1 = 14$	$y_1 = 95$
$x_2 = 14{,}5$	$y_2 = 77$
$x_3 = 15$	$y_3 = 61{,}25$
$x_4 = 15{,}5$	$y_4 = 52{,}5$
$x_5 = 16$	$y_5 = 40$
$x_6 = 16{,}5$	$y_6 = 34{,}5$
$x_7 = 17$	$y_7 = 20{,}5$ (Taf. I).

Ich betrachte diese Curve als den negativen Theil einer logarithmischen Linie, deren Asymptote in der Entfernung b vom Nullpunkte

des Coordinatensystem senkrecht auf der Abscissenaxe (x-Linie) errichtet ist. Dieser Auffassung liegt die Annahme zu Grunde, dass die krumme Linie, welche das unseren Beobachtungen entsprechende Gesetz wiedergiebt, die x-Axe in einem bestimmten Punkte schneiden wird, dass sie andererseit die Ordinatenaxe nie erreicht, sich ihr aber in unendlicher Verlängerung bis auf eine bestimmte Entfernung b nähert.

Die Gleichung unserer Curve ist damit

$$a^{-y} = x - b.$$

Wir haben somit anscheinend nur zwei Unbekannte a und b. Versucht man es aber nur aus zwei Beobachtungen z. B.

$$a^{-95} = 14 - b \text{ und } a^{-26,5} = 17 - 6$$

die Werthe a und b zu bestimmen, so kommt man zu Gleichungen mit so hohen Potenzen, dass eine Auflösung illusorisch wird. Ich benutzte daher drei beobachtete Werthe und interpolirte nur einen vierten, welcher so gelegt ist, dass

$$y_\alpha - y_\beta = y_\gamma - y_\xi \text{ ist.}$$

Den drei beobachteten Coordinaten $y_\alpha = 95$, $y_\beta = 77$, $y_\gamma = 40$ wäre also ein $y_\xi = 22$ zuzufügen.

Um das zu $y = 22$ zugehörige x zu finden, nimmt man an, dass die Strecke der Curve zwischen $y = 40$ und $y = 20,5$ eine gerade Linie darstelle, womit man keinen wesentlichen Fehler begeht, und theilt das Stück

$$x_7 = 17 \text{ minus } x_5 = 16 = 1$$

in dem Verhältniss von 18 : 1,5, so erhält man $x_\xi = 16\frac{12}{13}$.

Es ergeben sich somit die Gleichungen

$$a^{-95} = 14 - b \qquad a^{-40} = 16 - b$$

$$a^{-77} = 14{,}5 - b \qquad a^{-22} = 16\frac{12}{13} - b$$

durch Subtraction

$$a^{-77}(a^{-18} - 1) = -0{,}5 \qquad a^{-22}(a^{-18} - 1) = -\frac{12}{13};$$

durch Division

$$\frac{a^{-77}}{a^{-22}} = \frac{-0{,}5}{-\frac{12}{13}} = \frac{13}{24} = a^{-55}.$$

Daraus $a^{-1} = 0{,}988914$.

Ich berechnete ein zweites a^{-1} aus den Werthen

$$y = 77 \qquad y = 61{,}25$$
$$y = 61{,}25 \qquad y = 45{,}5$$

und den zugehörigen x und erhalte

$$a^{-1} = 0{,}975318.$$

Das arithmetische Mittel ist $a_m^{-1} = 0{,}982116$; es weicht von jedem der anderen Werthe um 0,006798 ab.

Will man nun unter Benutzung dieser mittleren a^{-1} noch b bestimmen, so ist noch folgendes zu berücksichtigen.

Da $a^0 = 1$ ist, und die rechte Seite der Gleichung $a^{-y} = x - b$, demnach erst für positive y einen über die Einheit hinausgehenden Werth besitzt, so müssen wir einen Factor m bestimmen, mit welchem multipli-

cirt unsere in Cubikcentimetern Einheit ausgedrückten x-Werthe in der Einheit a^0 sich wiedergeben lassen.

Unsere Gleichung enthält somit in Wirklichkeit drei Unbekannte. Dieser Factor m ist natürlich ein Bruch. Es ergiebt sich aus je zwei Gleichungen:

$a^{20,5} = 17\,m - bm$	$a^{-40} = 17\,m - bm$	$a^{-61,25} = 15\,m - bm$
$a^{-95} = 14\,m - bm$	$a^{-77} = 14{,}5\,m - bm$	$a^{-77} = 14{,}5\,m - bm$
$m_1 = 0{,}170232.$	$m_2 = 0{,}1577866.$	$m_3 = 0{,}163832.$

Das arithmetische Mittel ist $mm = 0{,}1639502$.

Aus der Gleichung jedes Coordinatenpaares lässt sich bm bestimmen; aus $a^{-95} = 14\,m - bm$ ergiebt sich

$bm = 2{,}115228$

aus den übrigen Gleichungen

$bm = 2{,}1280849$
$bm = 2{,}1281440$
$bm = 2{,}1373422$
$bm = 2{,}0963774$

Mittelwerth $bm = 2{,}1210343$.

Die Gleichung, welche wir aus unserer Beobachtungsreihe ableiteten, lautet demnach:

$$0{,}982116^y = x \,.\, 0{,}1639502 - 2{,}1210343$$

und giebt bei der Annahme exact gemessener Dosen folgende Uebereinstimmung mit den einzelnen Beobachtungen:

berechnet	beobachtet	Fehler
$y_1 = 96{,}8$	95	+ 1,8
$y_2 = 75{,}4$	77	— 1,6
$y_3 = 60$	61,25	— 1,25
$y_4 = 48$	52,5	— 4,5
$y_5 = 38{,}1$	40	— 1.9
$y_6 = 29{,}78$	34,25	— 4,22
$y_7 = 22{,}5$	20,5	+ 2

bei der Annahme exact beobachteter Reactionszeiten:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 14{,}035$	14	+ 0,035
$x_2 = 14{,}457$	14,5	— 0,043
$x_3 = 14{,}957$	15	— 0,043
$x_4 = 15{,}302$	15,5	— 0,198
$x_5 = 15{,}901$	16	— 0,090
$x_6 = 16{,}201$	16,5	— 0,299
$x_7 = 17{,}15$	17	+ 0,15.

Der Werth b, welcher für unsere weiteren Beobachtungen der wichtigste ist, erscheint in der Gleichung ausgedrückt in der Einheit

a^0, $b = 2{,}1210943$,

in der Einheit 1 ccm Lösung ist

$b = 12{,}937$

bezogen auf die in 21 ccm Lösung vorhandene Menge Chloralhydrat

$$b = 0{,}72706,$$

procentisch ausgedrückt

$$b = 3{,}462 \text{ Proc.}$$

Dies ist also der Procentgehalt, welcher in unendlicher Zeit eine Auflösung des Protoplasmas rother Blutkörperchen herbeiführen würde; steigt der Procentgehalt nur um 0,284, so findet bereits in 95 Minuten die Zerstörung statt; eine weitere Steigerung um 0,808 Proc. setzt die Reactionszeit auf 20,5 Minuten herab. Den geringen Unterschieden der angewandten Mengen wirksamer Substanz stehen ausserordentlich grosse Differenzen der zugehörigen Reactionszeiten gegenüber.

Ich gebe nun gern zu, dass wir für diesem einen Versuche mit Hülfe der Rechnung gegenüber der einfachen, graphischen Darstellung wenig mehr gewonnen haben, als dass der wichtige Werth der Asymptotenabscisse b, dessen Existenz sich für den Sachkundigen schon aus der Aufzeichnung der Beobachtungen auf Tafel I ergiebt, nun auch durch die Rechnung seine Bestätigung findet. Aus den im Folgenden mitzutheilenden Doppelversuchen, bei welchen dasselbe Blut zur selben Zeit einerseits mit wechselnden Mengen Chloralhydrat, andererseits mit verschiedenen Dosen Amylenhydrat in Reaction tritt, wird sich die Bedeutung der Asymptotenabscisse noch weiter ergeben.

Chloralhydrat 5 proc., Amylenhydrat 9 proc. durch Auffüllung gewogener, getrockneter Substanzmengen mit 1 Proc. Kochsalzlösung hergestellt.

Chloralhydrat		Amylenhydrat	
$x_1 = 16$ ccm	$y_1 = 97$ Min.	x_1 17,5 ccm	$y_1 = 15{,}7$ Min.
$x_2 = 16{,}5$ =	$y_2 = 76{,}5$ =	x_2 18 =	$y_2 = 89{,}5$ =
$x_3 = 17$ =	$y_3 = 66$ =	x_3 18,5 =	$y_3 = 50$ =
$x_4 = 17{,}5$ =	$y_4 = 58$ =	x_4 19 =	$y_4 = 26{,}75$ =
$x_5 = 18$ =	$y_5 = 50$ =	x_5 19,5 =	$y_5 = 10{,}75$ =
$x_6 = 18{,}5$ =	$y_6 = 40$ =		
$x_7 = 19$ =	$y_7 = 35$ =		
$x_8 = 19{,}5$ =	$y_8 = 31{,}5$ =		
$x_9 = 20$ =	$y_9 = 28$ =		

Die Gleichung für die Chloralhydratcurve lautet nach der oben geschilderten Methode der Rechnung gewonnen und auf eine Einheit $x = 1/2$ ccm bezogen:

$$0{,}976\,779^y = x \,.\, 0{,}053\,486 - 1{,}60\,914$$

und giebt folgende Uebereinstimmung bei der Annahme eines exact gewonnenen y:

berechnet in ½ ccm Einheit	gemessen als ½ ccm	Fehler in ½ ccm	Fehler in 1 ccm Einheit
$x_1 = 32$	32	0	0
$x_2 = 33{,}184$	33	+ 0,184	+ 0,092
$x_3 = 34{,}049$	34	+ 0,049	+ 0,0245
$x_4 = 34{,}87$	35	— 0,13	— 0,065
$x_5 = 35{,}86$	36	— 0,14	— 0,07
$x_6 = 37{,}39$	37	+ 0,39	+ 0,195
$x_7 = 38{,}30$	38	+ 0,3	+ 0,15
$x_8 = 39{,}005$	39	+ 0,005	+ 0,0025
$x_9 = 40{,}117$	40	+ 0,117	+ 0,0585

Die Amylenhydratcurve giebt die Gleichung:

$$0{,}99\,009^y = x \,.\, 0{,}3\,451\,618 - 5{,}80\,734$$

und folgende Dosirungsfehler:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 17{,}431$	17,5	— 0,069
$x_2 = 18{,}012$	18	+ 0,012
$x_3 = 18{,}585$	18,5	+ 0,085
$x_4 = 19{,}045$	19	+ 0,045
$x_5 = 19{,}418$	19,5	— 0,082

Der Werth der Asymptotenabscisse b, welcher auf der rechten Seite der Gleichungen als Subtrahendus in der Einheit a^0 ausgedrückt ist, beträgt in ccm Einheit

für Chloralhydrat: 15,043 ccm,
für Amylenhydrat: 17,217 ccm,

in Grammeinheit:

Chl. 0,75214, Am. 1,54953,

in Procentzahlen:

Chl. 3,5816 Proc., Am. 7,3787 Proc.

Bildet man die Proportionszahl der Asymptotenabscissen, so ergiebt sich $\frac{2{,}06}{1}$. Wir werden weiter sehen, dass dieses Verhältniss constant bleibt.

Ich sagte nun schon oben, dass die im Winter angestellten Experimente andere, einfachere Resultate ergeben haben, glaubte aber anfangs die Ursache dafür in einem anderen störenden Factor suchen zu müssen, als darin, dass das benutzte Blut einige Zeit bei mässig hoher Temperatur aufbewahrt worden war, um so mehr, als sich dieses im Sommer aus dem Schlachthaus bezogene Blut für die Ernährung eines Froschherzens am William'schen Apparat brauchbar erwies. Bei der Art, wie die Lösungen durch Zugiessen von 1 Proc. Kochsalzsolution zu der gewogenen Substanzmenge hergestellt wurden, erhält man natürlich einen Salzgehalt der Chloralhydrat-, resp. Amylenhydratlösungen von etwas weniger als 1 Proc. Da man aber später 1 proc. NaCl-Lösung in wechselnden Mengen hinzufügt, so nimmt innerhalb der Reagensgläser der Kochsalzgehalt für

steigende Chloralhydrat-, resp. Amylenhydratmengen ab, für fallende zu. Die Unterschiede sind freilich sehr klein. Nichtsdestoweniger schien mir ein directer Versuch nothwendig zur Entscheidung der Frage, ob ein schwankender Salzgehalt bei gleichbleibender Concentration an wirksamer Substanz von Einfluss sei auf die Schnelligkeit, mit welcher die Blutkörperchen zerstört werden. Bei einer Menge von 0,9115 Chloralhydrat in je 21 ccm Lösung wird folgendes Resultat erhalten.

Temperatur 0°.

NaCl		Zerstörung der Blutkörperchen nach	
0,75	Proc.	42½	Minuten
0,8874	=	45½	=
1,0248	=	48½	=
1,0935	=	47½	=
1,2446	=	48	=
1,40265	=	48¼	=
1,437	=	48	=

Wir ersehen aus diesen Werthen einerseits, dass die Beobachtungen mit einem Salzgehalt von über 1 Proc. ziemlich gut unter einander übereinstimmen, andererseits findet aber eine beschleunigte Auflösung der rothen Blutkörperchen durch Chloralhydrat statt, sobald der Salzgehalt sich der Concentration der physiologischen Kochsalzlösung nähert. Bei dem oben beschriebenen Versuche, wo wechselnde Chloralhydratmengen einwirkten, besitzt aber die kleinste Dosis x = 16 ccm einen Salzgehalt von 0,96 Proc., die grösste x = 20 ccm von 0,95 Proc.; bei dem Amylenhydratversuche bewegen sich die Concentrationen an Kochsalz zwischen der höchsten und niedrigsten Dosis von 0,9025 Proc. bis 0,915 Proc. Diese Unterschiede sind so gering, dass ich nicht glauben kann, man dürfe auf sie die complicirte Form unserer Curve beziehen; es erscheint mir das Wahrscheinlichste, dass wir ein Blut vor uns hatten, welches, wenn auch noch brauchbar zur Ernährung eines Froschherzens, doch schon im Absterben begriffen war, und dass dieser Umstand unsere Resultate beeinflusste.

Die Winterversuche gaben die folgenden Beobachtungsreihen. Von einer in Bezug auf Chloralhydrat 5,0292 proc., auf NaCl 1 proc. Lösung wurden die unten angegebenen Mengen in Reagenzgläser gebracht und durch Zusatz von 1 proc. Kochsalzlösung auf 20 ccm. aufgefüllt, sodass der Kochsalzgehalt in allen Gefässen constant blieb. Ebenso wurde mit einer 8,9872 Proc. Amylenhydratlösung verfahren, die gleichfalls 1 Proc. Kochsalz enthielt. Der Blutzusatz und die Erhaltung gleichmässiger Temperatur geschahen wie oben. Es ergab sich folgendes Resultat:

Chloralhydrat		Amylenhydrat	
$x_1 = 16{,}5$	$y_1 = 46{,}25$	$x_1 = 18{,}2$	$y_1 = 66{,}25$
$x_2 = 17$	$y_2 = 41{,}25$	$x_2 = 18{,}5$	$y_2 = 52{,}5$
$x_3 = 17{,}5$	$y_3 = 34{,}25$	$x_3 = 18{,}8$	$y_3 = 37{,}25$
$x_4 = 18$	$y_4 = 30$	$x_4 = 19{,}1$	$y_4 = 35{,}5$

Chloralhydrat		Amylenhydrat	
$x_5 = 18{,}5$	$y_5 = 26{,}25$	$x_5 = 19{,}4$	$y_5 = 28{,}5$
$x_6 = 19$	$y_6 = 24$	$x_6 = 19{,}7$	$y_6 = 23{,}5$
$x_7 = 19{,}5$	$y_7 = 20{,}5$	$x_7 = 20$	$y_7 = 20{,}5$
$x_8 = 20$	$y_8 = 17{,}5$		

Es schien mir, als ob die krummen Linien, welche aus diesen beiden Beobachtungsreihen resultiren, ein ziemlich einfaches Gesetz wiedergäben. Einiges Probiren brachte mich dazu, dass wir vielleicht eine gleichseitige Hyperbel vor uns hätten, deren eine Asymptote durch die Abscissenlinie, die andere durch eine Senkrechte in bestimmter Entfernung von der Ordinatenaxe auf der Abscissenlinie errichtet, dargestellt wurde. Bei der Hyperbel, auf ihre Asymptoten bezogen, bleibt das Product der Coordinaten constant. Wir haben demnach folgenden Ansatz:

$$(x - b)\, y = A, \quad \text{resp. } xy - by - A = 0.$$

Von solchen Gleichungen können wir n der Anzahl der Beobachtungen entsprechend herstellen, und die gesuchten Constanten A und b werden sich aus je zwei von diesen Gleichungen berechnen lassen. Deswegen aber, weil jeder Einzelbeobachtung ein Fehler von vorläufig unbekannter Grösse beigemengt ist, würde man ebenso so viel verschiedene Werthe für A und b erhalten, wie Combinationen von je zwei Gleichungen möglich sind. Auf ein hypothetisches, fehlerfreies A und b bezogen erhält man demnach aus jeder Beobachtung die Gleichung:

$$xy - by - A = v.$$

Der Fehler v jeder Einzelbeobachtung kann nun aber positiv oder negativ sein; er bleibt in beiden Fällen von gleicher Grösse. Würden wir demnach die n-Gleichungen

$$\begin{aligned} x_1 y_1 - b y_1 - A &= v_1 \\ x_2 y_2 - b y_2 - A &= v_2 \\ x_n y_n - b y_n - A &= v_n \end{aligned}$$

addiren, so würden in der Fehlersumme $v_1 + v_2 + v_3 + \ldots . v_n$ die positiven und negativen Fehler einander theilweise aufheben. Um dies zu vermeiden, erhebt man die Gleichung jeder einzelnen Beobachtung im Quadrat und erhält

$$x_1^2 y_1^2 - 2 x y_1^2 b - 2 x_1 y_1 A + b^2 y_1^2 + 2 b A y_1 + A^2 = v^2,$$

ebenso für $x_2,\ y_2,$

und für sämmtliche n-Beobachtungen. Wenn man nunmehr alle n-Gleichungen addirt, so findet keine gegenseitige Aufhebung der Fehler mehr statt, denn die Quadrate der negativen Fehler haben ihrerseits gleichfalls ein positives Vorzeichen und man erhält

(Σ = Summe)

$$\Sigma x^2 y^2 - 2 . b \Sigma x y^2 - 2 A \Sigma x y + b^2 \Sigma y^2 + 2 b A \Sigma y + n A^2 = v_1^2 + v_2^2 + v_3^2 + \ldots . v_n^2 = V.$$

Bildet man aus dieser Gleichung die beiden partiellen Differentialquotienten nach A und b, so ergiebt sich

$$\frac{\partial V}{\partial A} = 2 n A + 2 b \Sigma y - 2 \Sigma x y$$

$$\frac{\partial V}{\partial b} = 2\Sigma yA + 2b\Sigma y^2 - 2\Sigma xy^2.$$

Da man aber diejenigen Werthe für A und b finden will, für welche der Fehler jeder einzelnen Beobachtung, und damit auch die Summe der Fehlerquadrate ein Minimum ist, so muss man die Differentialquotienten gleich Null setzen. Man erhält demnach nach Division mit 2 die beiden Gleichungen:

$$nA + b\Sigma y - \Sigma xy = 0$$
$$\Sigma yA + b\Sigma y^2 - \Sigma xy^2 = 0$$

aus welchen A und b zu bestimmen sind.

Diese von Gauss angegebene Methode der kleinsten Quadrate liefert, auf unsere beiden Beobachtungsreihen angewandt, für Chloralhydrat die Gleichung

$$(x - 14{,}373)\, y = 106{,}943,$$

wenn wir 1 ccm Lösung als Einheit betrachten, oder

$$(x - 0{,}7228)\, y = 5{,}3784,$$

wenn wir Grammeinheit wählen, endlich

$$(x - 3{,}4419)\, y = 24{,}659, \text{ procentisch ausgedrückt,}$$

für Amylenhydrat

$$(x - 17{,}4418)\, y = 55{,}0808 \text{ in ccm-Einheit,}$$
$$(x - 1{,}5675)\, y = 4{,}9502 \text{ in Grammeinheit,}$$
$$(x - 7{,}4643)\, y = 23{,}5723 \text{ in Procenten.}$$

Für Chloralhydrat ergiebt sich aber folgende Uebereinstimmung zwischen den Beobachtungen und dem Resultat der Rechnung.

Setzt man zunächst die x als absolut richtig gemessen voraus:

berechnet	beobachtet	Fehler
$y_1 = 19{,}0$	17,5	+ 1,5
$y_2 = 20{,}8$	20,5	+ 0,3
$y_3 = 23{,}1$	24,0	— 0,9
$y_4 = 25{,}9$	26,25	— 0,35
$y_5 = 29{,}48$	30	— 0,52
$y_6 = 34{,}2$	34,25	— 0,05
$y_7 = 40{,}709$	40,25	+ 0,459
$y_8 = 50{,}2$	46,25	+ 3,95

bezieht man aber die Abweichung nur auf Fehler beim Abmessen an der Bürette, so erhält man:

berechnet	gemessen	Differenz
$x_1 = 20{,}48$	20,0	+ 0,48
$x_2 = 19{,}589$	19,5	+ 0,089
$x_3 = 18{,}789$	19,0	— 0,211
$x_4 = 18{,}447$	18,5	— 0,053
$x_5 = 17{,}938$	18,0	— 0,062
$x_6 = 17{,}495$	17,5	— 0,005
$x_7 = 16{,}965$	17,0	— 0,035
$x_8 = 16{,}685$	16,5	+ 0,185

für Amylenhydrat bei richtiger Dosirung:

berechnet	beobachtet	Fehler
$y_1 = 21,5$	20,5	+ 1
$y_2 = 24,3$	23,5	+ 0,8
$y_3 = 28,1$	28,0	+ 0,1
$y_4 = 33,22$	35,5	— 2,28
$y_5 = 40,55$	37,25	+ 3,3
$y_6 = 52,05$	52,5	— 0,45
$y_7 = 72,6$	66,25	— 6,25

bei genauer Zeitmessung:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 20,128$	20	+ 0,128
$x_2 = 19,78$	19,7	+ 0,08
$x_3 = 19,409$	19,4	+ 0,009
$x_4 = 18,993$	19,1	— 0,107
$x_5 = 18,92$	18,8	+ 0,12
$x_6 = 18,49$	18,5	— 0,01
$x_7 = 18,27$	18,2	+ 0,07

Das Verhältniss der Asymptotenabscisse beider Curven ist

$$\frac{1,5675}{0,7228} = \frac{2,168}{1}.$$

Bei einem andern Versuche wurde eine 5,18 proc. Chloralhydrat- und 9,026 proc. Amylenhydratlösung, beide mit einem Kochsalzgehalt von 1 Proc., in derselben Weise zur Zerstörung der Blutkörperchen benutzt, und die folgenden Beobachtungen erhalten:

Chloralhydrat		Amylenhydrat	
$x_1 = 16$	$y_1 = 61$	$x_1 = 17,6$	$y_1 = 125$
$x_2 = 16,5$	$y_2 = 48\,1/6$	$x_2 = 17,9$	$y_2 = 104$
$x_3 = 17$	$y_3 = 41\,1/6$	$x_3 = 18,2$	$y_3 = 78$
$x_4 = 17,5$	$y_4 = 37$	$x_4 = 18,5$	$y_4 = 65$
$x_5 = 18$	$y_5 = 33$	$x_5 = 18,8$	$y_5 = 58$
$x_6 = 18,5$	$y_6 = 26,5$	$x_6 = 19,1$	$y_6 = 54,5$
$x_7 = 19$	$y_7 = 25,5$	$x_7 = 19,4$	$y_7 = 45$
$x_8 = 19,5$	$y_8 = 23,5$	$x_8 = 19,7$	$y_8 = 43$
$x_9 = 20$	$y_9 = 20,75$	$x_9 = 20$	$y_9 = 36\,1/6$

daraus erhalten wir für Chloralhydrat die Gleichung:

$(x - 13,8975)\ y = 129,247$ in ccm-Einheit,
$(x - 0,71989)\ y = 6,69599$ in Grammeinheit,
$(x - 3,428)\ y = 31,88566$ in Procenten,

für Amylenhydrat:

$(x - 16,5803)\ y = 130,56$ in ccm-Einheit,
$(x - 1,4965)\ y = 11,7843$ in Grammeinheit,
$(x - 7,12619)\ y = 56,1157$ in Procenten.

Die Uebereinstimmung der Gleichungen mit den Messungen ist für Chloralhydrat bei richtigen x:

berechnet	beobachtet	Differenz
$y_1 = 61{,}54$	61	+ 0,55
$y_2 = 49{,}71$	48 1/6	+ 1,044
$y_3 = 41{,}69$	41,66	+ 0,022
$y_4 = 35{,}9$	37	— 1,1
$y_5 = 31{,}52$	33	— 1,48
$y_6 = 28{,}09$	26,5	+ 1,59
$y_7 = 25{,}34$	25,5	— 0,16
$y_8 = 23{,}08$	23,5	— 0,42
$y_9 = 21{,}18$	20,75	+ 0,43

bei richtigem y:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 16{,}016$	16	+ 0,016
$x_2 = 16{,}552$	16,5	+ 0,052
$x_3 = 16{,}999$	17	— 0,001
$x_4 = 17{,}39$	17,5	— 0,11
$x_5 = 17{,}814$	18	— 0,186
$x_6 = 18{,}774$	18,5	+ 0,274
$x_7 = 18{,}965$	19	— 0,035
$x_8 = 19{,}397$	19,5	— 0,103
$x_9 = 20{,}126$	20	+ 0,126

für Amylenhydrat bei richtigem x:

berechnet	beobachtet	Differenz
$y_1 = 128$	125	+ 3
$y_2 = 98{,}9$	104	— 5,1
$y_3 = 80{,}5$	78	+ 2,5
$y_4 = 68$	65	+ 3
$y_5 = 58{,}8$	58	+ 0,8
$y_6 = 51{,}8$	54,5	— 2,7
$y_7 = 46{,}3$	48	— 1,7
$y_8 = 41{,}8$	43	— 1,2
$y_9 = 38{,}1$	36 1/6	+ 1,933

bei richtigem y:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 17{,}624$	17,6	+ 0,024
$x_2 = 17{,}835$	17,9	— 0,065
$x_3 = 18{,}254$	18,2	+ 0,054
$x_4 = 18{,}588$	18,5	+ 0,088
$x_5 = 18{,}831$	18,8	+ 0,031
$x_6 = 18{,}976$	19,1	— 0,124
$x_7 = 19{,}300$	19,4	— 0,1
$x_8 = 19{,}616$	19,7	— 0,084
$x_9 = 20{,}189$	20,0	+ 0,189

Wir erhalten aber bei diesem dritten Doppelversuche für das Verhältniss der Asymptotenabscissen $\frac{b}{b} = \frac{1{,}4965}{0{,}71989} = \frac{2{,}07879}{1}$.

Bei den beiden früheren Versuchen erhielten wir $\frac{2,06}{1}$ und $\frac{2,168}{1}$.

Der Mittelwerth aus diesen 3 Versuchen ist demnach $\frac{2,1}{1}$.

Hiervon weicht Versuch I um $\frac{0,04}{1}$, Versuch II um $\frac{0,068}{1}$, Versuch III um $\frac{0,022}{1}$ ab.

Das gleiche Verhältniss der Asymptotenabscissen scheint also der feste Punkt zu sein, welcher in allen Versuchen wiederkehrt, die Progression, in welcher die Dauer des Zerstörungsprocesses der rothen Blutkörperchen mit den wachsenden Giftmengen abnimmt, war bei den Winterversuchen eine Hyperbel, bei den im Sommer angestellten Experimenten eine Curve von noch grösserer Steilheit, die man als logarithmische Linie auffassen konnte. Es frägt sich nun aber, ob man überhaupt berechtigt ist, den Werth des Verhältnisses der Asymptotenabscissen deswegen als constant für alle Versuche anzunehmen, weil die Einzelwerthe um diese Zahl als Mittelwerth schwanken.

Dies lässt sich einfach dadurch entscheiden, dass man diese Mittelzahl des Verhältnisses der Asymptotenabscissen als gegeben voraussetzt und untersucht, welche Uebereinstimmung die auf dieser Basis ausgeführte Rechnung mit den beobachteten Werthen liefert. Dieses Verfahren ist aber umso mehr gerechtfertigt, als unsere ganze Methode der mathematischen Verwerthung der Beobachtungen ein Problem der Wahrscheinlichkeitsrechnung, eine Art Statistik ist. Wir haben im Maximum 9 Beobachtungen und suchen die Curve, welche den beobachteten Werthen sich möglichst gut anschliesst; hätten wir in jedem einzelnen Falle die doppelte oder dreifache Zahl gleich guter Beobachtungen, so ist klar, dass die daraus entwickelte Formel mit noch grösserer Wahrscheinlichkeit das Gesetz, welches in Wirklichkeit vorhanden ist, ausdrücken wird.

Sicherlich wird aber diese Formel von der aus weniger Beobachtungen ermittelten um ein Geringes abweichen; wir würden demnach auch einen etwas anderen Werth für den Abstand der Asymptote von der Ordinatenaxe erhalten. Da uns nun diese Ueberlegung dazu führt, dass die gefundenen Asymptotenabscissen keine völlig festen, unverrückbaren, sondern in gewissen eng gezogenen Grenzen schwankende Grössen darstellen, so muss es erlaubt sein, für die Beobachtungen einen mathematischen Ausdruck zu suchen, der das Abständeverhältniss $= \frac{2,1}{1}$ enthält.

Hierbei sind wir zugleich für den ersten Doppelversuch im Stande, die Methode der kleinsten Quadrate für die Berechnung der logarithmischen Linie anwenden zu können, während wir früher uns mit einer ungenaueren Interpolation und mit der Einführung häufiger Mittelwerthe begnügen mussten.

Die beiden Unbekannten a^{-1} und m sind aus den Gleichungen

$$\log a^{-1} \Sigma y^2 - \Sigma [y \log (x - b)] - \log m \Sigma y = 0$$
$$- \log a^{-1} \Sigma y + \Sigma [\log (x - b)] + n \log m = 0$$

zu bestimmen, und wir erhalten für den ersten Doppelversuch für Chloralhydrat die Gleichung:

$0{,}978776^y = x \,.\, 0{,}111645 - 1{,}65788$ (vgl. Taf. II, Fig. III grün)

und folgende Uebereinstimmung:

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 15{,}967$	16	— 0,033	0
$x_2 = 16{,}585$	16,5	+ 0,085	+ 0,092
$x_3 = 17{,}023$	17	+ 0,023	+ 0,0245
$x_4 = 17{,}43$	17,5	— 0,07	— 0,065
$x_5 = 17{,}914$	18	— 0,086	— 0,07
$x_6 = 18{,}646$	18,5	+ 0,146	+ 0,195
$x_7 = 19{,}077$	19	+ 0,177	+ 0,15
$x_8 = 19{,}4064$	19,5	— 0,0936	0
$x_9 = 19{,}9224$	20	— 0,0776	0,0585

für Amylenhydrat die Gleichung:

$0{,}98313^y = 0{,}367388\ x - 6{,}36476$ (vgl. Taf. II, Fig. III grün)

und folgende Fehlertabelle:

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 17{,}512$	17,5	+ 0,012	— 0,069
$x_2 = 17{,}918$	18	— 0,092	+ 0,012
$x_3 = 18{,}487$	18,5	— 0,013	+ 0,085
$x_4 = 19{,}051$	19	+ 0,051	+ 0,045
$x_5 = 19{,}591$	19,5	+ 0,091	— 0,082

Wir sehen also unter dieser Voraussetzung die unmöglichen Werthe mit einem Fehler gleich Null verschwinden, und eine bessere Vertheilung der Fehler auf die einzelnen Beobachtungen eintreten.

Bei Doppelversuch II ergiebt sich folgende Gleichung und Uebereinstimmung für Chloralhydrat:

$(x - 14{,}69)\ y = 96{,}178$ in ccm-Einheit,

$(x - 0{,}7388)\ y = 4{,}83698$ (vgl. Taf. II, Fig. III roth) in Grammeinheit.

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 20{,}18$	20	+ 0,18	+ 0,483
$x_2 = 19{,}3824$	19,5	— 0,1176	+ 0,089
$x_3 = 18{,}694$	19	— 0,302	— 0,211
$x_4 = 18{,}354$	18,5	— 0,146	— 0,053

	berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
x_5	= 17,896	18	— 0,104	— 0,062
x_6	= 17,498	17,5	— 0,002	— 0,005
x_7	= 17,02	17	+ 0,02	— 0,035
x_8	= 16,77	16,5	+ 0,27	+ 0,185

für Amylenhydrat:

$$(x - 17{,}2927)\, y = 59{,}27 \text{ in ccm-Einheit,}$$

$(x - 1{,}5515)\, y = 5{,}3177$ (vgl. Taf. II, Fig. III roth) in Grammeinheit.

	berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
x_1	= 20,18	20	+ 0,18	+ 0,128
x_2	= 19,81	19,7	+ 0,11	+ 0,08
x_3	= 19,409	19,4	+ 0,09	+ 0,009
x_4	= 18,963	19,1	— 0,137	— 0,106
x_5	= 18,88	18,8	+ 0,08	+ 0,12
x_6	= 18,42	18,5	— 0,08	— 0,009
x_7	= 18,107	18,2	— 0,093	— 0,073

Doppelversuch III ergiebt für Chloralhydrat die Gleichung:

$$(x - 13{,}80\,241)\, y = 132{,}602 \text{ in ccm-Einheit,}$$

$(x - 0{,}7149)\, y = 6{,}86\,878$ (vgl. Taf. II, Fig. III blau) in Grammeinheit und folgende Unterschiede zwischen Rechnung und Beobachtung:

	berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
x_1	= 20,19	20	+ 0,19	+ 0,12
x_2	= 19,444	19,5	— 0,056	— 0,102
x_3	= 19,003	19	+ 0,003	— 0,035
x_4	= 18,8	18,5	+ 0,3	+ 0,27
x_5	= 17,82	18	— 0,18	— 0,186
x_6	= 17,386	17,5	— 0,114	— 0,1
x_7	= 16,985	17	— 0,015	— 0,001
x_8	= 16,527	16,5	+ 0,027	— 0,002
x_9	= 15,976	16	— 0,024	+ 0,016

für Amylenhydrat erhalten wir die Gleichung:

$$(x - 16{,}6344)\, y = 126{,}886 \text{ in ccm-Einheit,}$$

$(x - 1{,}5014)\, y = 11{,}45\,273$ (vgl. Taf. II, Fig. III blau) in Grammeinheit.

Diese Gleichung stimmt aber mit den Beobachtungen in folgender Weise überein:

	berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
x_1	= 20,14	20	+ 0,14	+ 0,189
x_2	= 19,585	19,7	— 0,115	— 0,084
x_3	= 19,277	19,4	— 0,123	— 0,1
x_4	= 19,016	19,1	— 0,084	— 0,12
x_5	= 18,821	18,8	+ 0,021	+ 0,03
x_6	= 18,586	18,5	+ 0,086	+ 0,0889
x_7	= 18,261	18,2	+ 0,061	+ 0,054
x_8	= 17,855	17,9	— 0,045	— 0,065
x_9	= 14,649	17,6	+ 0,049	+ 0,02

Die Resultate der vorstehenden Rechnung, welche auf der Annahme eines Verhältnisses der Asymptotenabscissen wie 1 : 2,1 basirt, habe ich auf Taf. II, Fig. III graphisch in der Weise wiedergegeben, dass alle Chloralhydrat- und alle Amylenhydratversuche auf ein gemeinsames Asymptotenpaar bezogen wurden. Infolge davon hat 1 cm Abscisse für jeden der drei Doppelversuche einen etwas anderen Werth, wie es auf der Tafel II mitgetheilt ist. Zusammengehörige Beobachtungsreihen sind in derselben Farbe gezeichnet, und zwar wirkliche Beobachtungen durch Kreuze, die hieraus abgeleitete Curve als ausgezogene Linie dargestellt. Man sieht, dass die Uebereinstimmung von Versuch und Rechnung auch auf dieser Basis eine genügende ist.

Ich habe nun noch die Blutkörperchen zerstörende Wirkung von Aether und Chloroform in der angegebenen Weise geprüft, bin aber deswegen noch nicht zu abschliessenden Resultaten gelangt, weil mir keine genügende Einrichtung zur Verfügung stand, welche eine höhere Temperatur als die von 0° constant zu erhalten erlaubte. Wir konnten, wie oben mitgetheilt, wohl bei directer Vermischung von Aether und Blut eine Zerstörung der Blutkörperchen bei 0° herbeiführen, erhielten aber keine ausreichend scharfen Beobachtungen; als wir aber Aether und Chloroform in 1 proc. Kochsalzsolution gelöst anwandten, bewirkten selbst gesättigte Lösungen bei so niedriger Temperatur keine Aenderung. Als ich nun etwa bei Körpertemperatur untersuchte, ergab sich als weiteres, störendes Moment, dass die Verschlüsse der Gefässe sich mangelhaft erwiesen. Diese verschiedenen Störungen zu vermeiden, lag nicht in meiner Macht. Ich gebe daher nur eine (s. Taf. III, Fig. IV) graphische Darstellung der Resultate zweier einfacher Versuche, Aether braune Kreuze, Chloroform roth, und eines Doppelversuches, Chloroform und Aether blau. Jeder Cubikcentimeter der Abscisse entspricht einem Procentgehalt von 0,238. Bei dem braungezeichneten Aetherversuche war die Temperatur etwa 2° niedriger als bei den übrigen. Trotz dieser mannigfaltigen Fehlerquellen ist doch schon aus der Zeichnung ersichtlich, dass ein ähnliches Gesetz, wie es für Chloralhydrat und Amylenhydrat gefunden wurde, auch für Aether und Chloroform gilt. Diese Aether- und Chloroformversuche wurden im Sommer angestellt, und sie entsprechen auch in der Hinsicht den mit Chloralhydrat und Amylenhydrat ausgeführten Sommerversuchen, als bei ihnen die Abnahme der Reactionszeit schneller erfolgt als es der Hyperbelgleichung entspricht. Wir haben ferner auch bei diesen Versuchen Asymptoten zu erwarten. Die Asymptotenabscissen werden aber namentlich bei so steilen Curven nur wenig von den Beobachtungen mit den niedrigsten Dosen ab-

weichen. Bildet man die Proportion des Procentgehaltes der kleinsten Aetherdosis zur kleinsten Chloroformdosis, so ergiebt sich bei dem blaugezeichneten Doppelversuch:

$$\frac{3{,}2318}{0{,}6167} = \frac{5{,}24}{1}$$

bei den beiden anderen Versuchen:

$$\frac{3{,}2484}{0{,}59136} = \frac{5{,}49}{1}.$$

Also auch bei diesen nicht völlig einwandfreien Beobachtungen und bei einer rohen, rechnerischen Verwerthung der Resultate ist die Abweichung der Ergebnisse verschiedener Versuche keine beträchliche.

Ich habe nun einige Zeit geschwankt, ob man diese Beobachtungsreihen nicht besser in der Weise ausdrücken soll, dass man statt die Dosis in Gewichtseinheit zu bestimmen, die Wirkung einer gleichen Anzahl von Molekeln mit einander vergleicht. Es resultirt daraus aber keine nennenswerthe Vereinfachung. Vielleicht würden die Beziehungen zwischen Moleculargewicht und unseren Constanten durchsichtiger geworden sein, wenn Körper, welche um ein Methyl oder um ein Chloratom oder endlich durch eine doppelte Bindung von einander verschieden sind, zum Vergleich sich hätten heranziehen lassen. Dazu reichten die vorhandenen Mittel nicht aus. Das Eine geht aber aus unseren Beobachtungen hervor, dass in beiden Versuchsreihen der Körper mit höherem Moleculargewicht der wirksamere ist.

Theoretische Verwerthung der Resultate.

Wenn wir zunächst die Resultate eines einzelnen, einfachen Versuchs betrachten, so ist das Eine charakteristisch, dass man einen Punkt auf der Abscissenlinie annehmen muss, bei dem von einer erkennbaren Einwirkung der toxischen Substanz auf die Blutzellen überhaupt erst die Rede sein kann. Diesen Punkt drückt aber der Procentgehalt aus, welcher erst in unendlicher Zeit die Blutzellen zerstören würde, der also dem Werth unserer Asymptotenabscisse entspricht. Bis zu einer bestimmten Concentration leistet das lebende Protoplasma vermöge einer unbekannten, ihm innewohnenden Kraft dem zerstörenden Einfluss der wirksamen Substanz Widerstand. Ist der Procentgehalt auf diesen Werth gestiegen, so ist zwischen der Widerstandskraft der lebenden Zelle und zwischen der toxischen Wirkung des fremden Körpers gleichsam labiles Gleichgewicht eingetreten. Beide halten sich die Waage; man kann daher den unbekannten Werth des Widerstandes, welchen die lebende Zelle der fremden Beeinflussung entgegensetzt, in einer bekannten Grösse in der Concentration einer Chloralhydrat- oder Amylenhydrat-, einer

Aether- oder Chloroformlösung, wie sie dem berechneten Werthe der Asymptotenabscisse entspricht, ausdrücken. Jeder Ueberschuss an wirksamer Substanz führt aber mit immer wachsender Beschleunigung Zerstörung und Auflösung des Zellprotoplasmas herbei.

Die Beziehungen, um nicht zu sagen Gegensätze, zwischen der Widerstandskraft des Protoplasmas und der Einwirkung der fremden Substanz dürfte die folgende physikalische Analogie näher veranschaulichen. Eine Waage, deren Balken und Schalen wir uns der Einfachheit halber gewichtslos denken wollen, sei auf der einen Seite mit einem unbekannten Gewichte b belastet, welches die eine Waagschale zu Boden drückt. Es herrscht somit stabiles Gleichgewicht. Legt man unter Vermeidung jeglichen Stosses auf die andere Waagschale beliebige Gewichte, so wird oberhalb eines bestimmten Grenzwerthes eine Aenderung des Gleichgewichts eintreten, die Waagschale mit dem unbekannten Gewicht b wird steigen, die andere so lange sinken, bis sie auf dem Boden aufruht, bis also neues stabiles Gleichgewicht eingetreten ist. Es sei nun unmöglich, die Einstellung der Waage auf den Nullpunkt direct abzulesen und somit den Werth b ohne Weiteres zu bestimmen; was sich beobachten liesse, seien allein die wechselnden Zeitintervalle, innerhalb welcher verschiedene, ohne Stoss aufgelegte Gewichte ihre Waagschale zu Boden drücken und hierdurch zu einem neuen Gleichgewichtszustand führen. Da nun aber ohne Stoss aufgesetzte Gewichte mit einer kleineren Masse als b gar keine Bewegung, gar keine Aenderung des Gleichgewichtes herbeiführen, so muss sich aus der Curve, welche aufgelegte Gewichte als Abscissen und Zeitintervalle als Ordinaten enthält, der Werth b, das heisst der Widerstand berechnen lassen, welchen das in stabilem Gleichgewicht befindliche System einer Aenderung seines Zustandes entgegensetzt. Ganz in derselben Weise gelangen wir auch bei unseren Blutversuchen durch eine Beobachtung der Zeit, während welcher die Aenderung des Aggregatzustandes, die Verflüssigung der rothen Blutkörperchen eintritt, zu einem ziffermässigen Ausdruck für den Widerstand, welchen das lebende Protoplasma seiner Auflösung durch Alkylderivate entgegensetzt.

Wir fanden nun aber bei den Doppelversuchen den Widerstand, den Resistenzwerth, wie man ihn vielleicht nennen könnte, in Procenten einer Amylenhydratlösung ausgedrückt, 2,1 mal so gross, als in Procenten einer Chloralhydratlösung, ebenso auf Aether bezogen etwa 5,3 mal so gross, als auf Chloroform. Hätten wir andererseits, um bei dem Bilde der Waage zu bleiben, zwei verschiedene Gewichtssätze, einen aus Kupfer, einen aus Gold, und bestimmten

auf dem angegebenen Wege die Grösse des unbekannten Gewichtes b einmal in ccm Kupfer, das andere Mal in ccm Gold, so würden die erhaltenen Werthe sich umgekehrt verhalten, wie die specifischen Gewichte von Cu und Au, also umgekehrt, wie die Eigenschaften oder besser Fähigkeiten beider Körper, welche wirksam sind, der Schwere entgegen das Gewicht b zu heben. In analoger Weise müssten bei unseren Blutversuchen die constanten Verhältnisszahlen „Chloralhydrat: Amylenhydrat = 1 : 2,1“ oder „Chloroform: Aether = 1 : 5,3“ sich gleichfalls umgekehrt verhalten, wie die Eigenschaften, welche die Zerstörung der rothen Blutkörperchen herbeiführen. Den specifischen Gewichten entsprechend dürfte daher der Name „specifische Intensitätszahlen[1]) für die reciproken Werthe „Amylenhydrat: Chloroformhydrat = 1 : 2,1“, „Aether: Chloroform = 1 : 5,3“ um so mehr geeignet sein, als wir bei wiederholten Versuchen innerhalb der Grenzen des Versuchsfehlers dieselben Proportionalzahlen ableiten konnten. Diese specifischen Intensitätszahlen sind demnach unabhängig davon, ob wir das Blut dem oder jenem Kalbe entnahmen, ebenso wie man auch zu gleichem Verbindungsgewichte von HJ und HBr gelangen würde, mag man nun einmal Kalilauge, ein anderes Mal Natronlauge zum Sättigen beider Säuren benutzen.

Was aber die Art der Progression anbetrifft, in welcher mit wachsenden Dosen die Dauer des Zerstörungsprocesses abnimmt, so kamen wir bei den Winterversuchen zu dem einfachen Resultat, dass die Zeit multiplicirt mit der Substanzmenge, welche über den Werth der Asymptotenabscisse hinausgeht, ein constantes Product liefert. Führen wir nun den in der Einleitung definirten Begriff der Intensität gleich der reciproken Zeit $i = \frac{1}{t} = \frac{1}{y}$ in die erhaltenen Gleichungen ein, so vereinfachen sich bei den Versuchen mit Hyperbelgleichung die Resultate noch weiter; wir haben es nunmehr nicht mit Curven, sondern einfach mit geraden Linien zu thun.

Die Gleichung der Hyperbel auf ihre Asymptoten bezogen, von welcher eine durch die Abscissenaxe gebildet wird, die andere um eine bestimmte Länge b von der Ordinatenaxe entfernt ist, lautet: $(x - b)\ y = A$.

---

1) Solche Verhältnisszahlen haben natürlich nur Werth für Körper, welche qualitativ gleich, nur quantitativ verschieden wirken. Eine Proportion aufzustellen zwischen dem Wirkungsgrad des destillirten Wassers und eines Alkylderivates würde werthlos sein, da die Wirkung des destillirten Wassers, sich durch Salzzusatz aufheben lässt, von der eine Substanz aus dieser Körpergruppe also auch qualitativ ganz erheblich abweicht.

Setzt man $\frac{1}{y} = i$, so nimmt die Gleichung die Form an:

$$x - b = Ai \text{ oder } x = b + Ai.$$

Dies ist aber die Gleichung einer geraden Linie, welche in der Entfernung b die Abscissenaxe schneidet und mit ihr einen Winkel bildet, dessen Cotangente gleich A ist. Wir sahen nun schon im vorigen Abschnitt, dass man einen anderen Werth für A erhält, wenn man die Dosen in Procenten oder in Grammheit ausdrückt, als wenn man dieselben in Cubikcentimeter-Lösung misst.

Das Gleiche gilt für die Einheit, in der wir die Zeit messen. Die Grösse A und damit auch die Grösse des Winkels, unter dem die Linie Ai die Abscissenaxe schneidet, sind also zunächst von der Wahl der Einheiten für Dosis und Zeit abhängig und demnach nicht von wesentlicher Bedeutung für unsere Auffassung von der Zunahme der Schnelligkeit, mit der wachsende Giftmengen die rothen Blutkörperchen zerstören.

Will man aber die gesetzmässige Beziehung zwischen den beiden Veränderlichen x und i, wie sie durch die Gleichung $x = b + Ai$ gegeben ist, graphisch darstellen, so ergiebt sich, dass eine directe Verwendung unserer in Minuteneinheit gemessenen y zur Herstellung der neuen Veränderlichen $i = \frac{1}{y}$ zu kleine Ordinaten liefert, um eine Zeichnung auf dem Papier ausführen zu können. In der Absicht, auch die Differenz zwischen Versuch und Rechnung in der Zeichnung wiederzugeben, musste ich bis zu einer Einheit der Zeitmessung von 10 Stunden = 600 Minuten hinaufgehen. Auf Taf. II, Fig. V wurde jede dieser durch Division in 600 mit der Anzahl Minuten hergestellten Ordinateneinheiten durch die Länge eines Millimeters ausgedrückt. Ein cm Abscisse bedeutet für alle Körper einen Procentgehalt von 0,238. Die Amylenhydrat-Chloralhydratversuche sind so gezeichnet, wie es den ursprünglichen Gleichungen vor Benutzung des Mittelwerthes $\frac{b}{b} = \frac{2,1}{1}$ entspricht, und in denselben Farben wie auf Taf. II, Fig. III gehalten. Man sieht, wie die blau und roth gezeichneten Versuche mit Hyperbelgleichung, auch in dieser sehr grossen Einheit gemessen, Intensitätswerthe liefern, die nur sehr wenig von der ausgezogenen, geraden Linie Ai abweichen. In Worten kann man das Resultat dieser Winterversuche so ausdrücken: Zwei Intensitäten verhalten sich wie die zuhörigen Giftmengen vermindert um den Resistenzwerth (die Asymptotenabscisse); respective zwei Zeiträume, innerhalb welcher die Blutkörperchen zerstört

werden (Reactionszeiten), verhalten sich umgekehrt wie die Giftmengen vermindert um den Resistenzwerth:

$$i_1 : i_2 = x_1 - b : x_2 - b = y_2 : y_1.$$

Wäre nun $b = 0$, so würde die Intensität des Zerstörungsvorganges proportional der Concentrationszunahme wachsen; anders aber, wenn b einen nicht zu vernachlässigenden Bruchtheil der Gesammtdosis darstellt. Bei dem auf Taf. II, Fig. V roth wiedergegebenen Doppelversuch II beträgt die Chloralhydratmenge von $x_7 = 17$ ccm 0,8549, von $x_2 = 19{,}5$ ccm 0,9857 g. Als Asymptotenabscisse wurde bei diesem Versuche 0,7228 gefunden. Zieht man von x_2 und x_7 diese Grösse b ab, so ergiebt sich

$$x_7 - b = \xi_7 = 0{,}1321$$
$$x_2 - b = \xi_2 = 0{,}2629,$$

also ist ξ_2 etwa doppelt so gross als ξ_7. Es steht demnach etwa die doppelte Intensität, resp. die halbe Reactionszeit für ξ_2 zu erwarten, wie für ξ_7; und es wurde beobachtet $y_7 = 40\,1/4$, $y_2 = 20\,1/2$ Minuten, während die Rechnung $40\,7/10$ und $20\,8/10$ verlangt. Bringt man aber den Asymptotenwerth nicht in Abzug, so übertrifft x_2 das x_7 nur um etwa $1/7$. Während also die Giftdosis um ein Siebentel gewachsen, ist die Intensität bereits aufs Doppelte gestiegen. Noch progredienter ist die Intensitätszunahme bei den Sommerversuchen, von welchen der Amylenhydrat-Chloralhydrat-Doppelversuch mit grüner Farbe, ein Chloroform-Aether-Doppelversuch braun auf Taf. II, Fig. V gezeichet wurden. Auch hier ergab die gesetzmässige Beziehung zwischen Zeit und Dosis einen Asymptotenwerth, dessen Intensität man gleich $\frac{1}{\infty} = 0$ setzen muss. Von diesem Punkt an nahm aber mit den wachsenden Dosen die Zeitdauer rapider ab, als es der Hyperbelgleichung entspricht. Dies hat zur Folge, dass die Intensitätswerthe dieser Sommerversuche nicht mehr in einer geraden Linie sich zusammenfügen, sondern zu einer Curve, welche im Asymptotenwerth mit der Axe zusammenfällt, derselben ihre convexe Seite zuwendet und mit steigenden Giftmengen sich immer weiter von ihr entfernt. Es findet also noch jenseits des Resistenzwerthes ein weiteres Ansteigen der Intensität und zwar in stärkerer Progression statt, als sie den um den Resistenzwerth (Asymptotenabscisse) verminderten Dosen entspricht. So war bei dem auf Taf. II, Fig. V grün gezeichneten Amylenhydratversuche die Asymptotenabscisse $b = 1{,}549$, eine Dosis $x_3 = 18{,}5$ ccm enthielt aber 1,665 g, eine andere

$$x_5 = 19{,}5 \quad 1{,}755 \text{ g.}$$

Demnach ist $x_3 - b = \xi_3 = 0{,}116$
$x_5 - b = \xi_5 = 0{,}206.$

ξ_5 ist also nicht ganz doppelt so gross, als ξ_3. Wir beobachteten aber für den kleineren Werth eine Reactionszeit von 50 Minuten, während die grössere Dosis schon in $10^3/_4$ Minuten das Blut lackfarben machte. Die Intensität ist demnach fast auf das Fünffache angewachsen, während die um den Asymptotenwerth verminderten Giftmengen noch nicht um den doppelten Betrag unter einander differiren. Vergleicht man aber die beiden Dosen x_5 und x_3 mit einander, ohne die Asymptotenabscisse abzuziehen, so steht einem Substanzzuwachs um ein Neunzehntel eine Intensitätszunahme auf den fünffachen Betrag gegenüber. Ein analoges Verhalten zeigen, wie aus Taf. II, Fig. V ersichtlich, die durch braune Kreuze angedeuteten Intensitätswerthe der Aether-Chloroformversuche.

Wir gingen indess in der Einleitung von dem Selbstversuch, den Koppe mit Digitoxin angestellt hat, aus und sahen, dass $^1/_2$ mg Digitoxin keine Wirkung hervorbrachte; demnach ist diese Dosis kleiner als die Asymptotenabscisse (Resistenzwerth). 1 mg Digitoxin wirkte so schwach, dass man anfangs überhaupt an keine Wirkung glaubte. Es dürfte demnach der Resistenzwerth zwischen 0,5 und 1,0 aber nahe an 1,0 mg zu setzen sein. Nimmt man zum Beispiel an, dieser Werth sei gleich 0,9 mg, und die Intensitäten verhielten sich für verschiedene Mengen Digitoxin wie die um den Resistenzwerth (Asymptotenabscisse) verminderten Dosen, so ergiebt sich für die Dosis von 2 mg Digitoxin eine elfmal so grosse Intensität als für 1 mg.

Wäre aber die Asymptote näher an 0,5 mg, etwa an den Punkt 0,6 mg zu setzen, so würdee doch die Wirkung der doppelten Dosis dreieinhalb mal so stark sein, als die der einfachen. Wir können also mit Hülfe des Gesetzes, welches sich aus unseren Blutversuchen entwickeln liess, dass unerwartet rasche Ansteigen der Gefahr mit der Zunahme der Giftmengen in dem Koppe'schen Falle erklären. Der folgende Abschnitt soll sich aber mit Beobachtungsreihen wirklicher Intoxicationen beschäftigen, aus welchen sich eine analoge Gesetzmässigkeit zwischen Dosis und Intensität, wie bei den Blutversuchen, ableiten lässt.

II. Das Dosirungsgesetz nachgewiesen an der Einwirkung von Chloroform und Aether auf die Respirationsbewegungen junger Fische.

Wir gelangten in dem vorigen Abschnitt dazu, für die Einwirkung einer Gruppe von Substanzen auf die lebenden Blutzellen eine

gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad von solcher Einfachheit ableiten zu können, dass die beiden von einander abhängigen Grössen, Substanzmenge und Intensität, als die Veränderlichen einer mathematischen Gleichung angesehen, und genügende Uebereinstimmung zwischen Versuch und Rechnung erhalten werden konnten.

Es ist nun nicht unwahrscheinlich, dass die bei diesen Blutversuchen nachgewiesene Gesetzmässigkeit ein weiteres Geltungsbereich besitzt und sich auch für wirkliche Intoxicationen noch zutreffend erweist.

Denn man konnte erstens, wie in dem oben erwähnten Abschnitt geschehen, das aus den Blutversuchen abgeleitete Gesetz direct auf den Koppe'schen Vergiftungsfall mit wechselnden Dosen Digitoxin übertragen und so zu einer genügenden Erklärung der erstaunlich rapide anwachsenden Vergiftungsgefahr beim Uebergang von der Dosis 1 mg Digetoxin auf die doppelte Menge gelangen. Zweitens liess sich aber aus den Beobachtungen unserer Blutversuche mit Hilfe der Rechnung für jeden einzelnen Körper ein Dosenwerth von der Eigenschaft ableiten, dass erst bei unendlicher Dauer der Einwirkung der fremden Substanzmenge auf die Blutzellen ein sichtbarer Effect zu erwarten stand, während für kleinere Dosen die betreffende Wirkung einfach ausblieb. Ich meine nun, dass ein solcher Grenzwerth für alle Intoxicationen anzunehmen ist. Da mit einer zu kleinen Menge einer noch so stark wirksamen Substanz eine bestimmte, für den betreffenden Körper charakteristische Wirkung sich bekanntlich niemals erzielen lässt, so muss zwischen solchen Dosen, welche bei einem und demselben Individuum die betreffende Wirkung wenn auch nur in schwachem Grade hervortreten lassen, und solchen, bei denen es überhaupt nicht mehr zu diesem Effect kommen kann, ein Grenzwerth[1]) von bestimmter Grösse vorhanden sein. Also auch in dieser Hinsicht zeigen meine Blutversuche ein analoges Verhalten wie die Intoxicationen.

Es giebt aber endlich noch einen praktischen Gesichtspunkt, der eine genauere Kenntniss der Beziehungen zwischen Dosis und Intensität für die Fälle arzeneilicher Anwendung wünschenswerth macht. Denn es ist klar, dass die Dosirung eines Arzeneimittels um so genauer sein muss, je mehr die Wirkungsgrade zweier nur um einen geringen Betrag verschiedener Substanzmengen von einander differiren. Von den drei Möglichkeiten einer gesetzmässigen Beziehung zwischen

1) Diesen Werth für einige Fälle festzustellen ist zum Theil Aufgabe der folgenden Untersuchung.

Dosis und Intensität — die Wirkungsgrade wachsen in demselben Verhältniss, wie die Dosen, oder langsamer, oder schneller — hatte die letztere, welche naturgemäss die grösste Genauigkeit erfordern würde, für unsere Blutversuche Giltigkeit. Wir werden nun im Folgenden wahrscheinlich machen, dass eine im Vergleich zu den entsprechenden Dosen unverhältnissmässig rapide Intensitätszunahme für einen der wichtigsten Fälle praktischer Arzeneianwendung besteht. Die Zunahme der Intensität ist aber in diesem Falle gleichbedeutend mit dem Ansteigen der Gefahr bei wachsenden Dosen.

Gehen wir nun von unseren Blutversuchen aus, so definirten wir als Dosis den Procentgehalt an wirksamer Substanz innerhalb des Blutkochsalzgemisches, als Intensität die Geschwindigkeit der Reaction, welche zwischen dem Protoplasma der rothen Blutkörperchen und dem betreffenden Alkylderivat eintrat. Nimmt man nun an, ein Blutkörperchen werde zu einem complicirten Organismus, welcher eine sichtbare, andauernd in kurzen Perioden wiederkehrende Lebensäusserung erkennen lässt, wie es die Athmung oder die Herzbewegung sind, lässt man dann eine Substanz einwirken, welche diese Thätigkeit vernichtet, so kann man als Intensität die reciproke Zeit, welche vom Beginn der Einwirkung bis zum völligen Sistiren einer bestimmten Lebensfunction vergeht, also die Geschwindigkeit der Giftwirkung ansehen. Als Dosis aber betrachtet man zweckmässig, wie bei den Blutversuchen, den Gehalt des umgebenden Mediums an wirksamer Substanz, welcher, wie dort, während der Dauer des Versuchs constant bleibt. So erhält man für die beiden Veränderlichen, Dosis und Intensität, bestimmte, als wirkliche Zahlengrössen ausdrückbare Begriffe. Auf zwei wesentliche Unterschiede zwischen den Blutversuchen und den im Folgenden mitzutheilenden Experimenten, welche zu gewissen Störungen bei den letzteren führten, komme ich weiterhin noch zurück.

Ich stellte meine Experimente mit Fischbrut an und beobachtete die Bewegungen der Kiemendeckel. Die Fischchen waren theils Regenbogenforellen, theils Bachforellen, etwa 1 cm lang und so weit entwickelt, dass der Dottersack nur bei sehr wenigen noch als Rudiment vorhanden, bei den allermeisten schon geschwunden war. Zur Einbringung der Fischchen in die Beobachtungsgefässe verfuhr ich so, dass dieselben zunächst mit viel Wasser in einen Maasscylinder kamen, welcher nunmehr je nach der zu wählenden Dosis auf eine bestimmte Anzahl Cubikcentimeter mit gewöhnlichem Leitungswasser aufgefüllt wurde. Die gemessene Menge Wasser giesst

man sammt den Fischchen in einen Kolben über, fügt aus der in dem vorigen Abschnitt beschriebenen, zum Abmessen flüchtiger Körper brauchbaren Burette die Lösung mit der toxischen Substanz hinzu, schliesst die beiden Durchbohrungen des Pfropfens durch einen Quetschhahn oder eingesetzte Glasstäbe und schüttelt endlich zur gleichen Vertheilung durch. Von diesem Punkte an wird die Zeitmessung beginnen und bis zum Aufhören der Kiemendeckel-(Respirations-)Bewegungen fortgesetzt.

Für sehr flüchtige Körper ist es erforderlich, dass alle Gefässe, in denen die Beobachtungen geschehen, von gleicher Grösse sind, denn innerhalb des verschlossenen Gefässes wird Aether oder Chloroform sich sowohl auf das darin enthaltene Wasser als auch dampfförmig auf die eingeschlossene Luftmenge, wie es dem Lösungscoefficienten entspricht, vertheilen. Je grösser das Gefäss und damit auch das eingeschlossene Luftvolumen ist, umsomehr Aetherdampf wird der Flüssigkeit entzogen. Man erhält also bei ungleich grossen Gefässen trotz gleicher Mengen zugesetzter Substanz eine verschiedene Concentration innerhalb der Flüssigkeit, in welcher die Fischchen sich befinden. Die Anwendung runder kolbenförmiger Gefässe hat den Vortheil, dass das Gefäss als Lupe wirkt, so dass man auch die letzten sonst undeutlichen Bewegungen der Kiemendeckel beobachten kann. Der Endpunkt der Zeitmessung, der vollständige Stillstand der Respirationsbewegungen, ist demnach recht scharf zu beobachten.

Die Fischchen befinden sich natürlich während der Dauer der Beobachtung in einem hermetisch verschlossenen Gefässe. Es zeigte sich aber, dass selbst achttägiges Verweilen, und noch dazu in einer 0,14 proc. Chloralhydratlösung und einer 0,27 proc. Amylenhydratlösung, ertragen wurde. Der Verbrauch an O_2 und die Production von CO_2 sind demnach so minimal, dass hierdurch kein wesentlicher Fehler bedingt wird.

Mich interessirte nun aber zunächst die Einwirkung von Amylenhydrat und Chloralhydrat, weil ich für diese Körper schon bei den Blutversuchen der vorstehenden Abhandlung zu einer genaueren Bestimmung der Beziehungen zwischen Dosis und Wirkungsgrad gelangt war, ich erhielt aber mit diesen Substanzen keine ganz durchsichtigen Resultate.

Zimmertemperatur, die nicht völlig constant bleibt. Gesammtflüssigkeit 100 ccm. Regenbogenforellen. Den 2. Juni 1894.

Amylenhydratlösung 1,894 proc.			Chloralhydratlösung 1,027 proc.		
Dosis	Respirationsstillstand nach Stdn.	Min.	Dosis	Respirationsstillstand nach Stdn.	Min.
20 ccm	0	10	20 ccm	6	20
19 ccm	0	12	19 ccm	zwischen 5 und 6	34 / 9
18 ccm	0	18½	18 ccm	6	18
17 ccm	0	15	17,1 ccm	0	56
16 ccm	0	9½	16 ccm	5	51
15 ccm	0	27			

Es ergiebt sich demnach bei diesem Doppelversuch, wo der Amylenhydratgehalt zwischen 0,30304 und 0,375 Proc., der Chloralhydratgehalt zwischen 0,20504 als der höchsten und 0,16432 Proc. als der niedrigsten Dosis schwankte, nicht die Spur einer Gesetzmässigkeit. Jedes Einzelindividuum reagirt auf die toxische Substanz in einem Zeitintervall, das in gar keiner erkennbaren Beziehung zur Concentration der Aussenflüssigkeit steht; und zwar herrscht scheinbar eine wesentlich grössere Willkürlichkeit und Regellosigkeit bei der Chloralhydratreihe, als bei den Versuchen mit dem flüchtigeren Amylenhydrat. Es ist daher aus dieser Zeitmessung gar nichts zu folgern, und auch die Schwankungen der Temperatur können ein so regelloses Resultat nicht verschuldet haben. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Blutversuche erscheint in diesem Doppelversuch das Amylenhydrat fast als der energischer wirksame Körper.

Bei einem anderen Versuche liess ich auch geringere Concentrationen beider Körper einwirken und erhielt ein wenigstens etwas interessanteres Beobachtungsresultat:

Amylenhydrat		
	Dosis	Respirationsstillstand nach Stdn.	Min.
I	0,3169 %	1	24
	0,3018 %	1	3
	0,2943 %	1	31
II	0,2867 %	36 Stdn.	
III	0,27 %	Die Fischchen leben, athmen und bewegen sich während 8 Tage innerhalb des Beobachtungsgefässes. In frisches Wasser gesetzt sind sie anscheinend normal	
	0,2475 %		
	0,24 %		

Chloralhydrat		
	Dosis	Beginn der Beobachtung
I	0,3078 %	5,30 Nm.	am anderen Morg. todt gefunden
	0,2842 %		
	0,2631 %		
	0,2105 %	2,30 Nm.	
	0,1875 %		
	0,1955 %	12,30 Mittag	
	0,18046 %	nach etwa 8 Stunden Athemstillstand	
	0,1654 %		
II	0,15 %	nach 60—72 Stdn. Athemstillstand	
III	0,1425 %	Die Fischchen leben, athmen und bewegen sich während 8 Tage	
	0,135 %		
	0,13125 %		
	0,1275 %		

In sehr groben Zügen lässt sich bei diesem Doppelversuche, wo die Dosis in grösseren Breiten schwankte, eine gewisse Zunahme der Wirkung im Vergleich zum Anwachsen der Dosis nicht verkennen, jedoch nur dann, wenn man die Beobachtungen jeder Versuchsreihe etwa in 3 Gruppen zusammenfasst und Unterschiede von Stunden oder gar Minuten unberücksichtigt lässt, sondern vielmehr die Messung nach Tagen ausführt.

Das am meisten charakteristische ist aber, dass unterhalb einer gewissen Grenzdosis, welche für Amylenhydrat zwischen 0,2867 und 0,27 Proc., für Chloralhydrat zwischen 0,15 und 0,1425 Proc. zu setzen ist, keine Aufhebung der Respirationsbewegung mehr zu Stande kommt. In diesem Grenzwerth besteht also bei diesen Vor-

versuchen die einzige Analogie mit den Resultaten der Blutversuche, wo wir diese Grenzdosis als Asymptotenabscisse bezeichneten. Wenn man die höchsten Dosen für Chloralhydrat und Amylenhydrat mit einander vergleicht, erscheint wie beim vorigen Versuche das Amylenhydrat weit wirksamer als das Chloralhydrat, welches frühestens in 8 Stunden Athemstillstand herbeiführt. Setzt man aber die niedrigsten noch wirksamen Dosen mit einander in Proportion, so ist das Chloralhydrat fast doppelt so wirksam als das Amylenhydrat. Bei diesen nur wenig flüchtigen, schwer resorbirbaren Körpern kann man demnach sogar darüber in Zweifel sein, welcher in Wirklichkeit der energischer wirkende ist.

Ich halte aber eine Vergleichung der Grenzwerthe für viel geeigneter, uns eine Vorstellung von der specifischen Intensität einer Substanz zu geben, weil ich glaube, dass diese Unregelmässigkeiten, ja das scheinbar vollkommen willkürliche Verhalten jedes Einzelindividuum bei den Experimenten mit kurzer Beobachtungsdauer auf eine verschieden rasche Aufnahme der toxischen Körper durch Kiemen, Haut und Darm zu beziehen ist, und dass dieser Umstand es bedingt, dass ein Verhältniss der Concentration der Aussenflüssigkeit zu dem Gehalt an toxischer Substanz innerhalb der Gewebe, wie es den beiderseitigen Lösungscoefficienten entspricht, erst ausserordentlich spät zu Stande kommt. Deshalb dürfen wir nur bei Experimenten, welche Tage lang dauerten, eine stattgehabte Ausgleichung in dieser Hinsicht annehmen; und darin besteht meiner Meinung nach der wesentlich störende Fehler gegenüber den Blutversuchen, dass bei der Einwirkung auf mikroskopische Gebilde, wie es die Blutkörperchen sind, eine ungleichmässige Aufnahme der giftigen Substanz in Wegfall kommt, dass wir uns aber hier bei den Experimenten mit Wesen, welche weit über mikroskopische Maasse hinausgehen und eine unendlich viel mehr verkleinerte Oberfläche darbieten, auf solche Körper beschränken müssen, welche in hohem Grade flüchtig und leicht resorbirbar sind.

Für Chloroform und Aether erhielt ich aber die folgenden Resultate:

Versuch vom 26. Mai 1894 Chloroformlösung 0,5359 proc.
Jedes Fischchen schwimmt in 90 ccm Gesammtlösung.

ccm zugesetzter $CHCl_3$-Lösung	$CHCl_3$ procentisch	Respirationsstillstand nach Min.
10	0,0595	$2^1/_2$
9	0,05359	$4^1/_2$
8	0,0473	5

ccm zugesetzter $CHCl_3$-Lösung	$CHCl_3$ procentisch	Respirationsstillstand nach Min.
6	0,0357	$7\frac{1}{4}$
5	0,0297	S
4	0,0238	$11\frac{1}{2}$
3	0,0178	$13\frac{3}{4}$
2	0,0119	$51\frac{1}{2}$
$1\frac{1}{2}$	0,0089	etwa 3 Stunden
1	0,0059	etwa 36 Stunden

Versuch vom 12. Juni 1894. Aetherlösung 1,654 proc. Gesammtlösung jedes Gefässes 100 ccm.

ccm Aetherlösung	Procentgehalt	Respirationsstillstand nach Min.
20	0,3308	$1\frac{1}{2}$
19,5	0,3225	$10\frac{1}{2}$
19	0,31426	11
18,5	0,30595	20
18	0,2977	$43\frac{3}{4}$
17,5	0,28945	S
17	0,28118	zwischen 4 u. 5 Stdn.
16,5	0,2729	etwa 15 Stdn.

Soweit die Ordinaten auf der Papierfläche Platz finden können, habe ich die Resultate beider Versuchen auf Taf. IV, Fig. VI in der Weise wiedergegeben, dass jeder ccm-Abscisse einem Gehalt von 0,01 Proc., jeder Millimeter Ordinate aber einem Zeitraum von 2 Minuten entspricht. Man erkennt deutlich, dass die Werthe eines jeden Versuches, wenn man von kleinen Abweichungen absieht, sich zu einer krummen Linie zusammenschliessen, deren Aehnlichkeit mit den Zeitcurven der Blutversuche auffällig ist. Wie dort ist die Convexität dem Anfangspunkt des Coordinatensystems zugewandt; und wir haben aus dem Verlauf der Curve zu vermuthen, dass die Fortsetzung der krummen Linie nach der Richtung der niedrigeren Dosenwerthe asymptotisch [1]) sich einer Senkrechten, welche in bestimmter Entfernung vom Nullpunkte auf der Abscisse errichtet ist, anschliessen wird. Das letztere ist bei dem Aetherversuch fast deutlicher als bei dem Chloroformexperiment. Nur ein Werthepaar macht eine Ausnahme von der allgemeinen Regel, nämlich der Werth $x = 17{,}5$, $y = 8$. Die Respirationsbewegungen dieses Fischchens hörten früher auf, als nach der Beziehung zwischen Dosis und Intoxicationszeit, welche die übrigen Werthe anzeigen, zu erwarten stand. Das betreffende Individuum ist also den übrigen Fischchen nicht gleichwerthig anzusehen, denn es

1) Das heisst, die Curve und die betreffende Senkrechte würden einander erst in unendlicher Verlängerung schneiden.

leistete dem störenden Einfluss des Aethers einen geringeren Widerstand als die übrigen Sieben.

Obwohl nun diese Unregelmässigkeiten offenbar den allgemeinen Eindruck der graphischen Darstellung nur wenig beeinträchtigen, ist es doch unsere Aufgabe, weiter zu fragen: wie kann man solche Störungen eliminiren und womöglich zu einem solchen Grade der Genauigkeit gelangen, dass die Beziehung zwischen Intoxicationszeit und Dosis mit mathematischen Hülfsmitteln sich noch besser bestimmen und in der Form von Gleichungen wiedergeben lässt, wie dies bei den Blutversuchen des vorigen Abschnittes der Fall war. Warum gelangten wir denn bei den Blutversuchen zu einem so hohen Grade von Genauigkeit, da es doch a priori kaum zweifelhaft erscheinen dürfte, dass ein Blutkörperchen, welches in den blutberechneten Organen eben gebildet in die Circulation überging, und ein solches, welches in kurzem dem physiologischen Zerstörungsprocess anheimfallen würde, einen verschieden grossen Widerstand einem beliebigen zerstörenden Agens entgegensetzen werden?

Hätten wir dort die Einwirkung einer bestimmten Concentration eines Alkylderivates auf eine einzelne Blutzelle etwa unter dem Mikroskop beobachtet und mit dem Effect einer anderen Concentration auf ein anderes Zellindividuum verglichen, so würden wir nur dann zu guten Resultaten gekommen sein, wenn wir zufällig Blutkörperchen von gleicher Widerstandsfähigkeit, von gleichem Resistenzwerth, in dem im vorigen Abschnitt definirten Sinne zur Beobachtung anwandten. Wäre uns der Zufall ungünstig gewesen, hätten wir etwa zwei Blutkörperchen von verschiedener Widerstandsfähigkeit gewählt, so würden sich Unregelmässigkeiten im Verlauf der Curven ergeben haben, ähnlich, wie wir sie hier bei dem Aetherrespirationsversuch beobachteten.

Was aber die dort angewandte Methode der Beobachtung ohne weiteres lieferte, waren Mittelwerthe, welche sich aus der Zerstörung von Milliarden einzelner Blutzellen ergaben. Wir nahmen als Endpunkt der Zeitmessung den Moment an, in welchem die Zerstörung der unzähligen Zellindividuen bis zu einem bestimmten Grade vorgeschritten war, resp. bis ein gewisser Grad von Durchsichtigkeit der Flüssigkeit erreicht wurde, ohne uns darum zu bekümmern, ob einzelne Zellen schon früher völlig aufgelöst wurden, oder ob im Moment des Endpunktes der Zeitmessung wirklich auch die letzte Spur einer Blutzelle auch für mikroskopische Betrachtung verschwunden war. Der Fehler der Individualität, worin meiner Meinung nach das wesentlichste Hinderniss dafür besteht, dass in der Biologie eine Ableitung scharf bestimmter, in mathematischen Formeln ausdrückbarer Gesetze bisher unmöglich schien, ist also hier in der einfachsten Art und Weise eliminirt worden.

Schwieriger ist es, bei unseren Respirationsversuchen gute Mittelwerthe zu erhalten und auf diesem Wege den störenden Einfluss der Individualität zu neutralisiren. Wenn man in jedes Gefäss mit einer Lösung von bestimmtem Gehalt an Chloroform oder Aether auch mehrere Individuen bringt, so ist man doch genöthigt, die Respirationsbewegungen jedes einzelnen Fischchens für sich zu beobachten. Während also bei den Blutversuchen eine einzige Beobachtung eine Mittelzahl lieferte, welche aus der Einwirkung des angewandten Körpers auf Milliarden von Zellindividuen resultirte, muss man hier die Anzahl der Beobachtungen soweit vermehren, als ein einzelner Beobachter gleichzeitig anzustellen vermag, und gelangt doch nur zu Mittelzahlen, die sich aus der Einwirkung auf verhältnissmässig wenig zahlreiche Einzelindividuen ergeben. Es ist daher für ein gutes Gelingen dieser Experimente nothwendig, dass die Fischchen, soweit der Widerstand, welchen ihr Respirationscentrum dem störenden Einfluss des betreffenden flüchtigen Alkylderivats entgegensetzt, in Frage kommt, einigermaassen gleichwerthig sind und nicht in zu weiten Grenzen unter einander abweichen. Unter diesen Umständen gelangt man aber mit geeignetem Versuchsmaterial zu Beobachtungsreihen, welche eine mathematische Verwerthung erlauben; und ich gebe im Folgenden aus einer grösseren Anzahl von Experimenten ausgewählt zwei Doppelversuche, welche unter fast gleichen Bedingungen der äusseren Temperatur angestellt wurden.

Um von grösseren Schwankungen der Temperatur frei zu sein, verfuhr ich so, dass ich die Fischchen schon am Tage vor dem Versuch, zugleich mit 50 ccm Wasser in die Beobachtungsgefässe brachte, ebenso die Aether- und Chloroformlösungen während einer ganzen Nacht in dem für den Versuch benutzten Zimmer stehen liess, so dass alle zu den Experimenten verwendeten Flüssigkeiten die Temperatur der Umgebung annehmen konnten. Während des Versuchs selbst, der am folgenden Morgen stattfand, wurde der Verlauf der Temperatur in der Luft und in einem mit Wasser gefüllten Kölbchen an zwei Thermometern beobachtet.

Doppelversuch vom 20. April 1895. Bachforellen. Temperatur bei Beginn des Versuchs: $14\frac{1}{4}^0$ im Wasser, $14\frac{1}{4}^0$ in der Luft; beim Ende des Versuchs $15\frac{1}{2}^0$ im Wasser, 16^0 in der Luft.

Aether 1,3616 proc.			Chloroform 0,208 proc.		
zugesetzte ccm-Lösung	mittlere Zeitdauer bis zum Stillstand der Respiration		zugesetzte ccm-Lösung	mittlere Zeitdauer bis zum Stillstand der Respiration	
26,5	102	(3)[1]	8	158	(5)
28,5	37	(5)	14	65,6	(5)
31	17,5	(3)	22	31	(3)
34	7	(5)	32	5,2	(5)

1) Die in Klammer beigefügte Zahl giebt die Anzahl der einzelnen Beobachtungen an.

Diesen Doppelversuch habe ich auf Taf. IV, Fig. VII in ein Coordinatensystem eingetragen und die gemachten Beobachtungen durch blaue Kreuze bezeichnet. Jeder cm Abscisse bedeutet 0,02 Proc. Aether oder Chloroform, jeder mm Ordinate 2 Minuten Intoxicationsdauer.

Wie bei den Blutversuchen suche ich zunächst eine Beziehung zwischen Intoxicationszeit und Dosis festzustellen, den Begriff der Intoxicationsgeschwindigkeit, resp. der Vergiftungsgefahr führe ich erst später ein. Für die Berechnung gehe ich von der Annahme aus, dass die von Zeiten als Ordinaten, Dosen als Abscissen gebildete Curve den negativen Theil einer logarithmischen Linie darstelle, deren Asymptote, auf der Abscisse senkrecht errichtet, um den Werth b vom Nullpunkte des Systems entfernt ist. Im Resultat der Rechnung suche ich hierfür eine Bestätigung. Unsere angenommene Gleichung hat also die Form: $a^{y} = xm - bm$ und liefert nach der in dem früheren Abschnitt S. 13—14 geschilderten Methode für Aether die Gleichung:

$$0{,}9384595^{y} = x \,.\, 0{,}0814657 - 26{,}481 \,.\, 0{,}0814657$$

und folgende Dosirungsfehler:

gemessen	berechnet	Differenz
$x_1 = 26{,}5$	26,5	0
$x_2 = 28{,}5$	27,652	— 0,848
$x_3 = 31$	30,524	— 0,476
$x_4 = 34$	34,35	+ 0,35

Der Abstand der Asymptote ist in ccm-Einheit ausgedrückt $b = 26{,}481$, procentisch $b = 0{,}36056$ Proc.

Für die Chloroformcurve ergiebt sich die Gleichung:

$$0{,}9762257^{y} = x \,.\, 0{,}0349901 - 7{,}66665 \,.\, 0{,}0349901$$

und folgende Uebereinstimmung:

gemessen	berechnet	Differenz
$x_1 = 8$	8,3049	+ 0,3049
$x_2 = 14$	13,5625	— 0,4375
$x_3 = 22$	21,222	— 0,778
$x_4 = 32$	32,885	+ 0,885

Die Asymptotenabscisse ist in ccm-Einheit gemessen $b = 7{,}66665$, in Procenten $b = 0{,}0159466$ Proc.

Setzen wir die beiden procentisch ausgedrückten Asymptotenabscissen für Aether und Chloroform mit einander in Proportion, so ergiebt sich, dass die Aetherasymptotenabscisse 22,612 mal so gross ist als die Chloroformabscisse.

Ein anderer Doppelversuch vom 23. April 1895 ergab folgendes Resultat:

Temperatur bei Beginn des Versuchs im Wasser 15,5, in der Luft 15,5; am Ende des Versuchs im Wasser 16,5, in der Luft 17.

Aether 1,3498 proc. Lösung			Chloroform 0,2113 proc.		
zugesetzte ccm-Lösung	mittlere Zeitdauer bis zum Stillstand der Kiemendeckelbewegung		zugesetzte ccm-Lösung	mittlere Zeitdauer bis zum Sistiren der Respiration	
24,5	224	(4)	7	118	(4)
26	64,6	(4)	12	41	(4)
28	21	(4)	19	27	(4)
30,5	10,1	(4)	28	8	(4)

Aus den auf Taf. IV, Fig. VII roth gezeichneten Werthen ergiebt dieselbe Methode der Rechnung für Aether die Gleichung:

$$0{,}9325733^{y} = x \,.\, 0{,}073747266 - 24{,}49998 \,.\, 0{,}073747266$$

und folgende Uebereinstimmung:

gemessen	berechnet	Fehler
$x_1 = 24{,}5$	24,49999	0
$x_2 = 26$	24,65	— 1,35
$x_3 = 28$	27,6303	— 0,3697
$x_4 = 30{,}5$	31,199	+ 0,699

Die Asymptotenabscisse beträgt 24,49998 in ccm-Einheit, 0,330708 procentisch ausgedrückt.

Für Chloroform erhält man bei diesem Versuche die Gleichung:

$$0{,}96564024^{y} = x \,.\, 0{,}030306679 - 6{,}129114 \,.\, 0{,}030306679$$

und die Dosirungsfehler:

gemessen	berechnet	Differenz
$x_1 = 7$	6,66204	— 0,33796
$x_2 = 12$	13,997	+ 1,997
$x_3 = 19$	18,967	— 0,033
$x_4 = 28$	26,37	— 1,63

Die Asymptotenabscisse ist in ccm-Einheit $b = 6{,}129114$, procentisch $b = 0{,}0129508$.

Das Verhältniss der Asymptotenabscisse der Aethercurve zu derjenigen der Chloroformcurve ist bei diesem Doppelversuch wie 25,535 : 1, während der frühere Versuch ein Verhältniss von 22,612 : 1 ergab.

Ich habe nun schon bei den Blutversuchen S. 22 dargelegt, aus welchen Gründen man berechtigt ist, das Mittel aus diesen Verhältnisszahlen zu nehmen und zu versuchen, welche Uebereinstimmung mit den beobachteten Werthen bei der Annahme eines Verhältnisses der Asymptotenabscissen $\frac{b}{b} = \frac{22{,}612 + 25{,}535}{2} = \frac{24{,}073}{1}$ sich durch Rechnung erzielen lässt. Führt man dies aus, so kann man die Methode der kleinsten Quadrate für die Rechnung verwenden, und die beiden Unbekannten a^{-1} und m sind aus den Gleichungen zu bestimmen:

$$\log a^{-1} = \frac{n \Sigma^{1}) [y \log (x - b)] - \Sigma y \Sigma [\log (x - b)]}{n \Sigma (y^2) - (\Sigma y)^2}$$

$$\log m = \frac{\log a^{-1} \Sigma y - \Sigma \log (x - b)}{n}.$$

Für den ersten Doppelversuch erhalten wir dann folgende Formeln, für Aether:

$$0{,}9572204^{y} = x \,.\, 0{,}1001682 - 26{,}498 \,.\, 0{,}1001682,$$

für Chloroform:

$$0{,}9775757^{y} = x \,.\, 0{,}03436534 - 7{,}20566 \,.\, 0{,}03436534$$

und folgende Uebereinstimmung, für Aether:

gemessen	bereehnet	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 26{,}5$	26,61347	+ 0,11347	0
$x_2 = 28{,}5$	28,47822	— 0,02178	— 0,848
$x_3 = 31$	31,1429	+ 0,1429	— 0,476
$x_4 = 34$	33,8491	— 0,1509	+ 0,35

für Chloroform:

gemessen	bereehnet	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 8$	8,01410	+ 0,0141	+ 0,3049
$x_2 = 14$	13,77843	— 0,22157	— 0,4375
$x_3 = 22$	21,71166	— 0,28834	— 0,778
$x_4 = 32$	33,08756	+ 1,0875	+ 0,885

Doppelversuch II ergiebt unter der Annahme $\frac{b}{b} = \frac{24{,}073}{1}$ für Aether die Formel:

$$0{,}978963^{y} = x \,.\, 0{,}156563 - 24{,}4445 \,.\, 0{,}156563,$$

für Chloroform:

$$0{,}9664122^{y} = x \,.\, 0{,}0362993 - 6{,}48665 \,.\, 0{,}0362993$$

und folgende Dosirungsfehler, für Aether:

gemessen	bereehnet	Differenz	früherer Fehler
24,5	24,499071	0	0
26	26,0619	+ 0,0619	— 1,35
28	28,522	+ 0,522	— 0,3697
30,5	29,5979	— 0,9021	+ 0,699

für Chloroform:

gemessen	berechnet	Differenz	früherer Fehler
7	6,97558	— 0,02442	— 0,33796
12	13,27485	+ 1,2748	+ 1,947
19	17,43865	— 1,56135	— 0,033
28	27,44765	— 0,55235	— 1,63

Der grösste Fehler, welcher bei den beiden Aetherversuchen vorkommt, beträgt procentisch ausgedrückt 0,012176 Proc., also nur wenig mehr als ein hundertstel Procent; bei den Chlorformversuchen

1) Σ = Summe.

ist der grösste Fehler = 0,003 299 Proc., also ein wenig über drei tausendstel Procent. Auf Taf. IV, Fig. VII sind die Resultate dieser auf der Annahme eines Verhältnisses der Asymptotenabscissen = 24,073 : 1 basirten Rechnung durch ausgezogene Curven die gemachten Beobachtungsmittelwerthe durch Kreuze ausgedrückt.

Wir kommen also mit Hülfe der Rechnung zu einem ähnlichen Resultat für die Beziehung zwischen dem Procentgehalt des Respirationsmediums an wirksamer Substanz und der Intoxicationszeit wie bei den Blutversuchen, wo wir gleichfalls die Reactionszeit als eine Function der Dosis ansehen konnten.

In beiden Fällen gelangten wir dazu, aus unseren Beobachtungsreihen einen Dosenwerth ableiten zu können, welcher die Grenze bildet zwischen solchen Substanzmengen, die eine bestimmte Wirkung — bei den Blutkörperchen Auflösung des Protoplasma, bei den Fischchen Respirationsstillstand — noch hervorrufen, und solchen, welche in dieser Hinsicht überhaupt unwirksam sind. Ein solcher Grenzwerth liess sich sogar bei der Einwirkung von Chloralhydrat und Amylenhydrat auf die Respiration (vgl. S. 35 und 36) junger Fische constatiren, Substanzen, deren ungleichmässige Resorption es im Uebrigen fast völlig verhinderte, dass eine regelmässige Beziehung zwischen Dosis und Intoxicationszeit in Erscheinung trat. Der Minimalgehalt des Respirationsmedium an Aether, welcher der Theorie nach für ein Fischchen von mittlerer Lebensenergie überhaupt noch ein Aufhören der Kiemenbewegungen bewirken kann, ist aber etwa 24 Mal so gross, als der an Chloroform, das heisst, das letztere wirkt etwa 24 Mal so stark, als der Aether, und diese Verhältnisszahl bleibt für mehrere bei derselben Temperatur angestellte Versuche innerhalb der Fehlergrenze constant. Solche constante Verhältnisszahlen, die wir hier, wie bei den Blutversuchen (vgl. S. 28) specifische Intensitätszahlen nennen können, scheinen mir eine analoge Bedeutung, wie sie den constanten Verbindungsgewichten in der Chemie zukommt, in Bezug auf unsere physiologischen Reactionen zwischen dem lebenden Protoplasma und dem flüchtigen Alkyldevivat zu besitzen. Es sind einfach die Mengenverhältnisse unserer Substanzen, welche das Protoplasma der normal functionirenden Nervenzelle des Respirationscentrums in einen gleichsam labilen Zustand versetzen, in welchem jede weitere Concentrationszunahme in immer kürzeren Zeitintervallen die physiologische Thätigkeit vernichtet.

Hat die Dosis den Werth der Asymptotenabscisse, den man hier, wie bei den Blutversuchen als ein Maass für den Widerstand, welchen die Nervenzelle dem störenden toxischen Einfluss entgegensetzt,

ansehen und als Resistenzwerth bezeichnen könnte, überschritten, so entspricht jedem Zuwachs an wirksamer Substanz ein Zeitraum von bestimmter Grösse, nach welchem ein Aufhören der Athembewegungen für ein Fischchen von mittlerer Lebensenergie zu erwarten steht. Der Verlauf der so gebildeten Zeitdosencurve gleicht aber dem negativen Theil einer logarithmischen Linie. Bezeichnet man die um b, den Werth der Asymptotenabscisse, verminderten Dosen mit ξ, so ist die Gleichung dieser krummen Linie $a^{-y} = \xi\, m$ oder $y \log a^{-1} = \log \xi\, m$, d. h. in Worten: Zwei Intoxicationszeiten, y und y_2, verhalten sich wie die Logarithmen der um b verminderten, mit m multiplicirten Dosen.

Da wir nun davon ausgingen, den Wirkungsgrad, die Intensität der Giftwirkung, in Beziehung zur Dosis zu setzen, diesen Begriff aber als Intoxicationsgeschwindigkeit, also als eine Function der Intoxicationszeit, definirten, so hat man nur statt y in unsere obigen Gleichungen den Intensitätswerth $i = \frac{1}{y}$ einzuführen. Wir erhalten

$\sqrt[i]{a^{-1}} = \xi\, m$ oder $\log a^{-1} = i \log \xi\, m$.

Das heisst: das Product aus den Intensitäten und den Logarithmen der um b verminderten, mit m multiplicirten Dosen bleibt constant, oder als Proportion ausgedrückt: Zwei Intensitäten verhalten sich umgekehrt als die Logarithmen der um b verminderten, mit m multiplicirten zugehörigen Dosen.

Einfacher als mit Hilfe dieser Formel gelangt man mit Hilfe der graphischen Darstellung zu einer Vorstellung von der rapiden Zunahme der Intensität gegenüber wachsenden Dosen.

Berechnet man, wie bei den Blutversuchen, die Intensitätswerthe in der Weise, dass man mit der Anzahl Minuten in 600 dividirt und bezeichnet jede der so gewonnenen Einheiten graphisch durch die Grösse eines Millimeters, so erkennt man auf Taf. IV, Fig. VII, dass die braun und grün gezeichneten Intensitätswerthe sich zu einer krummen Linie zusammenschliessen, welche, bei der Asymptote beginnend, der Abscisse die convexe Seite zuwendet. Eine gerade Linie, im Asymptotenpunkt beginnend und mit der Abscissenseite einen Winkel von bestimmter Grösse bildend, würde bedeuten, dass die Intensitätswerthe in demselben Verhältniss zunehmen, wie die um die Asymptotenabscisse verminderten Dosen. Eine convex aufsteigende Curve besagt, dass die Intensitäten rascher anwachsen, als es den verkürzten Dosen entspricht. So hat man beim zweiten Doppelver-

such für Aether die Asymptotenabscisse gleich 24,4445 anzunehmen. Die Differenz aus Dosis minus Resistenzwerth beträgt demnach

$$\text{für } x = 26 \quad \xi_1 = 1{,}5555,$$
$$\text{für } x = 30{,}5 \quad \xi_2 = 6{,}0005.$$

Das Verhältniss beider ist fast wie 1 : 4. Dem entsprechen die Intensitätswerthe

$$i_1 = \frac{600}{64{,}6} = 9{,}2,$$
$$i_2 = \frac{600}{10{,}1} = 59{,}4.$$

Einem Verhältniss des über die Asymptotenabscisse hinausgehenden Dosenzuwachses wie 1 : 4 entspricht ein solches der Intensitäten wie 1 : 6,4. Die letzteren wachsen also schneller. Für Chloroform ergiebt derselbe Doppelversuch die Asymptotenabscisse b = 6,48665 ccm. Die zwei Dosenwerthe x = 12 und x = 28 übertreffen den Resistenzwerth um 5,51335, resp. 21,51335 ccm, wovon der letztere Werth 3,9 Mal so gross als der erstere. Die zugehörigen Intensitäten sind $\frac{600}{41} = 14{,}6$ und $\frac{600}{8} = 75$, $\frac{75}{14{,}6} = 5{,}1$. Einer Zunahme der um den Resistenzwerth verminderten Dosen auf den 3,9fachen Betrag steht also eine Intensitätszunahme auf das 5,1fache gegenüber. Weit progredienter ist die Zunahme der Intensitätswerthe gegenüber dem Anwachsen der Dosen, wenn man von allen theoretischen Erwägungen absieht und den Resistenzwerth, die Asymptotenabscisse, nicht in Abzug bringt. Unsere obigen Beispiele aus dem zweiten Doppelversuche zeigen dann für Aether eine Zunahme der Dosis von 26 ccm auf 30,5 ccm, also um ein Achtel, dabei wächst aber die Intensität um mehr als das Sechsfache, für Chloroform eine Vermehrung der Dosis um den 2⅓ so grossen Betrag, eine Zunahme der Intensität auf das 5,1fache. Analogen Verhältnissen begegnen wir bei dem ersten Doppelversuch. Für Chloroform nimmt von x = 8 und x = 32 die Dosis um den vierfachen Betrag zu, während die zugehörigen Intensitäten sich verhalten wie $\frac{600}{158} : \frac{600}{5{,}2} = 3{,}8 : 115{,}4 = 1 : 30{,}3$.

Einer Steigerung der Dosis auf den vierfachen Betrag entspricht eine Steigerung der Intensität auf das Dreissigfache.

Wiederum wächst für Aether die Dosis von x = 26,5 bis x = 34 um etwas mehr als ein Drittel. Die Intensität steigt jedoch von $\frac{600}{102} = 5{,}88$ auf $\frac{600}{7} = 85{,}62$, also um das Vierzehneinhalbfache.

Zahlreiche analoge Beispiele könnte ich aus Versuchen, welche

ich hier nicht mittheile, anführen. Auch die beiden ersten, auf Taf. IV, Fig. VI graphisch dargestellten Versuche, wo für jede Dosis nur eine einzige Beobachtung der Intoxicationsdauer angestellt wurde, entsprechen durchaus einer ausserordentlich rapiden Zunahme der Intoxicationsgeschwindigkeit gegenüber wachsenden Concentrationen des Respirationsmediums.

III. Gilt dieselbe Gesetzmässigkeit auch für die Störungen der Respiration, welche Aether am Säugethier bewirkt, und welche Bedeutung besitzt sie für die Frage einer möglichst gefahrlosen Narkose?

Wäre es nun für irgend einen wissenschaftlichen oder sonstigen Zweck erforderlich, Chloroform und Aether auf Fischbrut einwirken zu lassen, ohne einen Stillstand der Respiration gewärtigen zu müssen, so würden die gemachten Erfahrungen dafür sprechen, dass eine genaue Bestimmung der angewandten Dosis, resp. der Concentration des umgebenden Mediums an wirksamer Substanz hierzu am vortheilhafteten sein würde, und zwar einfach deshalb, weil schon geringfügige Unterschiede in der angewandten Dosis gewaltige Differenzen in der Gefahr des Eintritts eines Athemstillstandes zur Folge haben. Würde sich aber das gefundene Gesetz über die rapide Zunahme der Gefahr mit wachsenden Dosen auf das Säugethier und den Menschen übertragen lassen, so würde derselbe Gesichtspunkt betreffs einer exacten Dosirung zur Vermeidung unerwünschter, vielleicht tödtlicher Störungen auch für die Einleitung der Narkose zu therapeutischen Zwecken gelten. Wenn wir nun auch wissen, dass unser Gesetz nicht allein für Kaltblüter gilt, sondern dass auch für die Blutkörperchen warmblütiger Thiere (Kälber) eine analoge Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad besteht, dass endlich auch die Koppe'sche Vergiftung mit wechselnden Dosen Digitoxin unserem Gesetze sich fügte, demnach auch der Mensch im speciellen Falle keine Ausnahmestellung einnimmt, so ist es doch für die Frage, auf welche Art und Weise man am zweckmässigsten verfährt, um bei der Narkose einen Stillstand der Respiration zu vermeiden, wünschenswerth, directe Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob dieser wichtige therapeutische Eingriff noch in das Bereich unserer Dosirungsgesetze fällt oder nicht. Die Verwendung der flüchtigen Narkotica für den Zweck der Narkose ist ja der Applicationsweise bei unseren Fischchenversuche durchaus analog. In beiden Fällen ist es das Respirationsmedium, bei der Narkose die Athemluft, bei unseren Fischchen das Wasser, in welchen sie schwimmen, was man mit dem wirk-

samen Stoff anreichert, und durch die Respirationsorgane, beim Menschen durch die Lungen, bei den Fischchen im Wesentlichen durch die Kiemen gelangt die Substanz zur Aufnahme in die Gewebe. Sollte sich da nicht zwischen der Concentration des flüchtigen Alkylderivates in der Athemluft und dem zeitlichen Verlaufe des Respirationsstillstandes eine gesetzmässige Bezeichnung empirisch feststellen lassen?

Obwohl nun über die verschiedenen Störungen und Gefahren bei der Narkose umfangreiche Einzelerfahrungen und Mittheilungen vorliegen, so dürfen wir dennoch keine nennenswerthe Hülfe für unseren Zweck hiervon erwarten, weil gerade das eine wichtigste Moment, dessen geringfügigste Schwankungen schon gewaltige Unterschiede in der Gefahr bei unseren Experimenten zur Folge hatten, nämlich die Dosis, resp. die Concentration des Respirationsmediums, in den Fällen der Narkose am Menschen unbekannt bleibt. Denn wenn man auch weiss, wie viel Aether oder Chloroform innerhalb einer bestimmten Zeit verbraucht wurde, so hat man doch keine Kenntniss davon, bis zu welchem Grade die Athemluft sich damit anreicherte, oder gar wie weit die Gewebe des Patienten sich sättigten, und wie viel davon im Operationsraum unbenutzt verflüchtigte. Die Narkose ist also vielleicht die einzige Form einer wichtigen Arzneianwendung, wo eine irgendwie exacte Bestimmung der Dosis unterbleibt, wo die Menge eingeathmeter wirksamer Substanz dem praktischen Urtheil des mehr oder weniger scharf beobachtenden und zweckmässig verfahrenden Leiters der Narkose überlassen wird, eine irgendwie sichere Schätzung der angewendeten Concentration aber unmöglich ist. Unter diesen Umständen giebt uns auch die umfangreichste Statistik, aus vielen Tausenden von Einzelfällen zusammengestellt, kein Urtheil, ob im gegebenen Falle ein während der Narkose eingetretener Respirationstod nur eine Folge individueller Disposition war oder durch ein unreines Präparat, also durch andere beigemengte, stark wirksame Körper hervorgerufen wurde, oder sich einfach daraus erklärt, dass eine etwas zu grosse Menge Substanz zugeführt wurde, welche mit Nothwendigkeit in kurzer Zeit die Athembewegung sistirte.

Um so werthvoller erscheinen daher Versuche am Säugethier [1]) (Katzen und Kaninchen), denen eine Athemluft von bestimmter, gleichbleibender Concentration zugeführt wurde. So unvollkommen auch die hierzu benutzten Apparate waren, — die dem Gasometerinhalt zu-

1) Spencer, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 407.

geführte Aethermenge und das aus der Analyse sich ergebende Resultat wichen erheblich von einander ab —, so wenig die Versuche auch in der Absicht unternommen wurden, eine Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad in Form eines scharf bestimmten Naturgesetzes etwa gar als mathematische Gleichung festzustellen, so ist doch die Uebereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Experimente eine auffallende.

Bei einem Gehalte der Athemluft von 1,5 Volumenprocent [1]) tritt nach 2stündiger Einwirkung nur ein hypnotischer Zustand, keine Narkose ein. Bei 2,5 Volumenprocent entsteht nur unvollständige Narkose. Bei 3,19—3,62 Volumenprocent kann die Narkose stundenlang ohne Beeinträchtigung der Respiration unterhalten werden. Bei 4,45 Volumenprocent wird die Athmung verlangsamt, bleibt aber regelmässig. Bei 6,0 Volumenprocent erfolgt binnen 8—10 Minuten Respirationsstillstand. Obwohl nun der Wirkungsgrad bei diesen Versuchen zum Theil in anderer Weise bestimmt ist, als mit dem Maass der reciproken Zeit, so macht doch eine einfache Ueberlegung das Eine ersichtlich, dass auch beim Säugethier die Gefahr eines Respirationsstillstandes weit rascher ansteigt, als es der Zunahme der Dosis entspricht. Denn erst bei 4,45 Volumenprocent liess sich eine Einwirkung auf die Respirationen in Form einer Verlangsamung derselben erkennen, und bei genügend langer Dauer der Beobachtung würde es wahrscheinlich auch hier zu einem Athemstillstand gekommen sein. Nimmt man an, die Athmung hätte schon nach einer Stunde sistirt und vergleicht damit die Wirkung von 6,0 Volumenprocent, welche schon in 8—10 Minuten Respirationsstillstand herbeiführten, so erhält man für die zweite, nur um ein Drittel grössere Dosis, eine Zunahme der Intoxicationsgeschwindigkeit, der Intensität, auf den sechs- bis siebeneinhalbfachen Betrag. Würde man aber in diesem Falle eine Intoxicationszeit von mehr als einer Stunde anzunehmen haben, so resultirte ein Anwachsen der Intensität auf einen noch höheren Werth. Ein analoges Ergebniss erhält man, wenn der Wirkungsgrad eines 3,19—3,62proc. Aetherluftgemenges zum Ausgangspunkt der Betrachtung genommen wird. Diese Dosen zeigten zwar während mehrstündiger Beobachtungsdauer keine störende Einwirkung auf die Respiration. Nichtsdestoweniger dürfen wir annehmen, dass nach einem noch längeren Zeitraum ein Stillstand der Respiration dennoch zu erwarten ist. Gesetzt, derselbe trat für diese Dosis nach 3 oder 4 Stunden ein, so ergiebt für 3 Stunden der

1) Meine Angaben beziehen sich auf Gewichtsprocente.

Vergleich mit dem Wirkungsgrade von 6,0 Volumenprocent eine Intensitätszunahme auf das achtzehn- bis zweiundzwanzigfache, für 4 Stunden auf das vierundzwanzig- bis dreissigfache, während die Dosis noch nicht einmal auf den doppelten Betrag angewachsen war. Wir kommen also bei dem Versuch, unser Maasssystem für den Wirkungsgrad, die Intoxicationsgeschwindigkeit, auf die Spencer'schen Experimente zu übertragen, zu dem Resultat, dass die rapide Intensitätszunahme, welche wir bei unseren Fischchen beobachteten, auch für die Einwirkung des Aethers auf das Respirationscentrum von Säugethieren zutrifft. Dieses unverhältnissmässig rapide Anwachsen der Wirkung bei dem Spencer'schen Versuche macht es aber einerseits wahrscheinlich, dass ein analoges Gesetz für die Respirationslösungen bei der Narkose von Säugethieren giltig ist, wie wir es für die Kiemenbewegungen von Fischen ableiten konnten, ja dass vielleicht auch beim Säugethier die schneller als die Dosis wachsende Intensität zum Theil darauf beruht, dass ein Resistenzwerth, eine Asymptotenabscisse vorhanden ist, um welche für den Zweck einer theoretischen Betrachtung die Dosis zu vermindern ist. Aus welcher Ursache nun aber auch das schnelle Anwachsen der Gefahr eines Respirationsstillstandes sich erklären lässt, jedenfalls sprechen diese Säugethierversuche dafür, dass das Problem einer möglichst gefahrlosen Narkose in der möglichst exacten Dosirung seine Lösung finden dürfte. Denn die Narkose mit Aether oder Chloroform bietet beim Säugethier und beim Menschen so wenig principielle Unterschiede, dass man berechtigt sein darf, die Erfahrungen Spencer's am Säugethier und damit auch jedenfalls unsere an Fischen nachgewiesene gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad auch für den Menschen als giltig anzusehen.

Ist dies aber der Fall, so muss selbst die rohe, empirische Erfahrung, welche sich nicht bemühte, die Concentration der Athemluft zu bestimmen, also ohne Kenntniss der näheren Bedingungen nur nach dem Erfolg urtheilte, dennoch dazu geführt haben, diejenige Methode der Narkose am meisten zu empfehlen, welche die Möglichkeit bietet, eine bestimmte Dosis einigermaassen constant innezuhalten. In Wirklichkeit bestehen aber die Vorzüge der vielempfohlenen Tropfmethode in nichts anderem als darin, dass sie verhindert, dass plötzlich zuviel wirksame Substanz in die Athemluft gelangt und dafür sorgt, dass die Concentration des Respirationsmedium während der Dauer der Narkose annähernd dieselbe bleibt.

Diese Ausführungen erscheinen zunächst ungünstig für den narkotisirenden Arzt, denn sie gehen dahin, dass man bei einer einge-

tretenen Störung der Respiration die Ursache grossentheils in dem Unvermögen des Leiters der Narkose zu suchen hat, richtig zu dosiren. Nichtsdestoweniger resultirt auch ein practisch günstiger Gesichtspunkt aus unserm Gesetz. Angenommen, der Leiter der Narkose beobachtete die ersten Störungen der Respiration, ein Langsamer- oder Unregelmässigerwerden der Athembewegungen, vielleicht die Vorläufer eines in kürzester Frist eintretenden Respirationsstillstandes, er entfernt die Maske, setzt damit den Gehalt an wirksamer Substanz in der Athemluft und weiterhin in den Geweben nur um einen kleinen Bruchtheil herab, so resultirt eine ganz beträchtliche Verminderung der Gefahr eines Respirationstodes, welche allein die Aufmerksamkeit und Beobachtungsgabe des Leiters der Narkose zu danken ist. Denn wie die Gefahr ausserordentlich ansteigt mit wachsenden Dosen, so sinkt sie mit Verminderung derselben ebenso rapide herab. Die beiden Punkte, Vermeidung eines Zuviel an wirksamer Substanz und scharfe Beobachtung des jeweiligen Zustandes des Patienten finden in unserm Dosirungsgesetz ihre theoretische Begründung, wie sie auch schon in der Praxis des Narkotisirens als wesentlich für ein gutes Gelingen erkannt wurden.

Ich möchte nun noch einen Punkt besprechen, nämlich, wieweit man berechtigt ist, die Intensität der Aether- und Chloroformwirkung, soweit sie sich auf den Stillstand der Respiration bezieht, und damit die Gefahr, welche dem Patienten von dieser Seite droht, nach dem Maasse von Stunden und Minuten, respective ihren reciproken Werthen zu messen. Wenn man von Stoffwechselwirkungen, Verfettungen und dergleichen nach Beendigung der Narkose auftretenden Störungen, respective Todesursachen absieht, so glaube ich, ist die reciproke Zeit nicht nur ein genauer Maassstab der Gefahr, weil er wirkliche Zahlenwerthe liefert, sondern auch ein zweckmässiger, weil man doch kaum von einem mehr oder weniger intensiven Respirationsstillstand sprechen kann, sondern nur von einem früher oder später eintretenden. Angenommen, wir wären darüber orientirt, nach welcher Zeit eine gewisse Concentration der Athemluft die Respirationsbewegungen aufhebt, so dürften wir getrost einen operativen Eingriff unternehmen, der voraussichtlich in dem halben oder dem vierten Theil der Zeit beendigt sein wird. Vielleicht gelten ähnliche gesetzmässige Beziehungen zwischen Zunahme der Dosis und Abnahme der Zeit, nach welcher Stillstand der Herzbewegung eintritt, auch für die Blutcirculation. In Bezug auf alle diese unter Umständen den Tod auf dem Operationstisch herbeiführenden Störungen der Narkose erscheint mir ein zeitliches Maass für ihre Intensität den Vorzug zu verdienen.

IV. Das Dosirungsgesetz und die moderne Theorie der Infectionskrankheiten.

Unsere bisherigen experimentellen Erfahrungen an Blutkörperchen vom Kalb und an jungen Fischen, ferner die Spencer'schen Säugethierversuche, endlich der Koppe'sche Vergiftungsfall mit wechselnden Dosen Digitoxin sprechen dafür, dass die verschiedenartigsten Einwirkungen fremder Körper auf lebende Protoplasmen in das Geltungsbereich unseres Dosirungsgesetzes fallen, und es steht zu erwarten, dass weitere nach dieser Richtung unternommene experimentelle Untersuchungen gleichfalls zum Nachweis einer analogen gesetzmässigen Beziehung zwischeu Dosis und Wirkungsgrad führen werden. Der rein empirischen, inductiven Methode der Forschung müssen natürlich alle weiteren Erfolge in der gedachten Richtung überlassen bleiben.

Nichtsdestoweniger scheint es mir erlaubt, vorbehaltlich späterer experimenteller Bestätigung, den entgegengesetzten Weg einzuschlagen, die deductive Methode der Betrachtung zu wählen, indem man von der Annahme ausgeht, unser Dosirungsgesetz wäre schon in so zahlreichen von einander sehr verschiedenen Fällen empirisch festgestellt, dass man nicht mehr zweifeln kann, für jede Substanz, welche mit dem Protoplasma in Reaction tritt, sei ein solcher Grenzwerth und eine zum Theil hierdurch bedingte mit steigenden Dosen rapide Zunahme der Intensität die Regel. Es wäre dann auf dieser Basis zu versuchen, ob sich durch die Anwendung unseres Gesetzes auf andere experimentell noch nicht durchforschte Gebiete zu einer theoretischen Erklärung einiger besonderen Erscheinungen gelangen lasse.

Die Pathologie, soweit sie die Lehre von den Infectionskrankheiten ist, erklärt die Krankheitssymptome gegenwärtig als hervorgerufen durch eine Vergiftung des Organismus mit toxischen Substanzen (Toxinen), welche durch den Lebensprocess von Mikroorganismen gebildet werden. Sie beweist dies damit, dass sie zeigt, wie auf künstlichen Nährböden von Bacterien erzeugte Producte Symptome im Thierexperiment hervorbringen, die denen der betreffenden Infectionskrankheit ähneln. Mit der weiteren Ausbildung dieser experimentellen Methode nähert sich die theoretische Betrachtung über das Wesen der Infectionskrankheiten mehr und mehr einer toxicologischen Forschung. Wesentliche Theile der Pathologie fallen damit in das Gebiet der Toxicologie.

Soll es da nicht gestattet seiu, umgekehrt toxicologische Gesetze auf pathologische Gebiete zu übertragen, wenn auch nur zu dem Zweck, zu Untersuchungen in dieser Richtung anzuregen. Wenn wir

nun den Versuch machen, unser Dosirungsgesetz auf das Gebiet der toxicologischen Pathologie, wie man diese wissenschaftliche Richtung wohl mit Recht nennen könnte, zu übertragen, so wollen wir, um die Analogie mit unseren früheren Versuchen möglichst vollkommen zu machen, von der Annahme ausgehen, von den im Körper vorhandenen Mikroorganismen werde längere Zeit hindurch annähernd ebensoviel toxische Substanz producirt und in die Circulation übergeführt, wie aus dem Organismus ausgeschieden oder irgendwie unschädlich gemacht wird, so dass der Procentgehalt im Körper ziemlich constant bleibt. Das gewählte Beispiel sei aber zunächst ein solches allgemeinster Natur, wie es bei den meisten Infectionskrankheiten wiederkehrt. Es gälte etwa zu bestimmen: Wie lange muss ein Fiebertoxin, eine sogenannte pyrogene, temperaturerhöhende Substanz, in dieser oder jener Concentration im Blute vorhanden, auf die Centren der Temperaturregulation einwirken, damit überhaupt eine Steigerung der Körperwärme eintreten kann. Nehmen wir nun an, drei gleich widerstandsfähige Individuen wären inficirt, und die Procentgehalte resorbirten weder bereits ausgeschiedenen noch zerstörten Toxins verhielten sich wie 24 : 24,5 : 26, so ergiebt der Vergleich mit unserm Aetherversuch S. 41, dass 24 m Proc. pyrogene Substanz (der Werth m ist als Bruch zu denken), auch wenn sie sehr lange Zeit im Körper circuliren, überhaupt keine fiebererregende Wirkung äussern. 24,5 m würden fast 4 Stunden einwirken müssen, um zu dem Resultat einer Temperaturerhöhung zu führen, 26 m Fiebertoxin aber wenig mehr als eine Stunde.

Wir konnten unser Dosirungsgesetz nun auch auf solche Fälle übertragen, wo die Intensität der Giftwirkung sich nicht mit zeitlichem Maass bestimmen liess, sondern nach dem Grade der beobachteten Symptome geschätzt werden musste, wie zum Beispiel in dem Falle der Koppe'schen Vergiftung mit wechselnden Dosen Digitoxin. Dann würde unser Beispiel einer Einwirkung wechselnder Mengen pyrogenen Materials auf die Nervencentren der Temperaturregulation etwa so lauten: Individuum A. mit 24 m Proc. wirksamer Substanz in seinen Säften hat normale Temperatur, Individuum B. mit $^1/_{48}$ mehr pyrogener Substanz hat geringes Fieber, Individuum C. mit $^1/_{12}$ mehr als A hat die höchsten, gefährlichsten Fiebergrade.

Hätten wir andererseits eine Infectionskrankheit, wie z. B. die Cholera vor uns, so würde A. mit der geringsten Menge Choleratoxin im Körper überhaupt keine Symptome zeigen. B. mit der nächst höheren nur eine leichte Diarrhöe durchzumachen haben. C. endlich zeigt das charakteristische Bild der Cholera. Die geringfügig-

sten Unterschiede in der Menge Infectionsstoff haben die grössten Unterschiede in dem Symptomenbilde und in der Gefahr zur Folge.

Zu diesem Resultat kommen wir also, wenn wir annehmen, die Erfahrungen unserer Aetherversuche liessen sich direct übertragen auf die Wirkungen der Toxine in den Infectionskrankheiten. Von den beiden Componenten unseres Dosirungsgesetzes, dem Resistenzwerth, der Asymptotenabscisse, und der Function des Wirkungsgrades ausgedrückt durch die um die Asymptotenabscisse verminderte Dosis, ist die Existenz des ersteren des Resistenzwerthes für die Einwirkung der Toxine sowohl als für die von lebenden Mikroorganismen empirisch bereits genügend festgestellt. Denn selbst wenn wir von der einfachen practischen Erfahrung absehen, dass ein Abscess, welcher fiebererzeugendes Material enthält, erst eine gewisse Grösse haben muss, bis das betreffende Individuum darauf mit Fieber reagirt, so findet man auch beim Thierexperiment Toxindosen, die unwirksam bleiben und hat damit nothwendiger Weise für ein bestimmtes Toxin und ein bestimmtes Individuum einen Grenzwerth anzunehmen, wo der toxische Einfluss des Toxins und die Widerstandskraft des Organismus einander die Waage halten und eine Wirkung erst beginnen kann. Aber auch Mikroorganismen verhalten sich ganz anders, wenn sie dem lebenden Körper einverleibt, als wenn sie etwa in einen ihnen zusagenden Nährboden ausgesät werden. Während auf dem letzteren, wie es scheint, jeder lebenskräftige Keim gedeiht und seine specifische Art fortpflanzt, ist innerhalb der thierischen Organismen z. B. bei Inoculation ins subcutane Gewebe, in die Bauchhöhle u. s. w. eine Fortentwicklung an eine nicht zu kleine Menge bacterienhaltigen Substrats geknüpft, während unterhalb einer gewissen Grenze die parasitischen Fremdlinge durch eine nicht weiter bekannte Fähigkeit der lebenden thierischen Zellen unschädlich gemacht und beseitigt werden. Dieser Unterschied in der Lebensthätigkeit der Bacterien innerhalb und ausserhalb des Organismus kann nur darauf beruhen, dass von Seiten der thierischen Zellen ein gewisses Hinderniss der Fortentwicklung der Mikroorganismen in den Weg gestellt wird, welches erst eine grössere Anzahl zu überwinden im Stande ist. Die Natur dieser Widerstandskraft, welche die lebenden Zellen einer fremden Einwirkung, sei sie nun toxischer oder parasitischer Natur, entgegensetzen, ist völlig unbekannt; ihre Grösse, die wir als Resistenzwerth oder Asymptotenabscisse bezeichneten, konnten wir für einige besonders einfache Fälle in relativen Maassen, in dem Procentgehalt der Lösung einer bestimmten Substanz ausdrücken.

Aus dieser Annahme von einem erweiterten Geltungsbereich unseres Dosirungsgesetzes auch für das Gebiet der Infectionskrankheiten ergiebt sich als nächste, etwas überraschende Folgerung die Möglichkeit einer Infection ohne Symptome, d. h. ein Individuum hat weniger Ansteckungsstoff in sich aufgenommen, als seiner Widerstandsfähigkeit, seinem Resistenzwerth, entspricht, so dass es überhaupt zu keiner Einwirkung kommen kann.

Dieser neue Begriff besitzt aber für unsere Anschauungen über die Verbreitungsart der Infectionskrankheiten wesentliche Bedeutung.

Bei einer Epidemie, z. B. einer Cholera, wo von 100 unter den gleichen Verhältnissen lebenden Einwohnern eines befallenen Districtes nur etwa 4 und sehr selten mehr Individuen unter den für die betreffende Infectionskrankheit charakteristischen Erscheinungen erkranken, sollte man sich doch eigentlich darüber verwundern, dass nur so wenig Personen befallen werden, da man doch eine allen Bewohnern ziemlich gleichmässig zugängliche Infectionsquelle annehmen muss. Wollte man einfach die Principien der Wahrscheinlichkeitsrechnung hierauf anwenden, so würde erst ein Ergriffensein von mehr als 50 Procent der Bevölkerung für die Existenz eines Contagiums sprechen, das innerhalb eines Mediums, wie Wasser, Boden oder Luft, vorhanden, nothwendiger Weise auf alle Individuen einen mehr oder weniger grossen Einfluss ausübt. Diese Ueberlegung war es jedenfalls, welche einen Oesterlen[1]) mit veranlasste, eine Ansteckungsmöglichkeit überhaupt zu leugnen; anderseits suchte man aber diese Schwierigkeit, welche die Annahme eines allgemein verbreiteten Contagiums gegenüber der relativ geringen Anzahl der Erkrankungen bietet, mit der Einführung der beiden Begriffe Immunität und Krankheitsdisposition zu umgehen. In unserem Falle müsste man dann aber von 100 Individuen etwa 96 für relativ immun und nur 4 für disponirt zum Erkranken halten, und es würde mir fast wichtiger erscheinen, nach der Ursache der Krankheitsdisposition zu forschen, als nach dem specifischen Krankheitserreger, der bei normalen Menschen, worunter doch die 96 Procent, welche nicht erkranken, zu verstehen sind, kein Unheil anrichtet.

Ich glaube aber, man kann die Dinge besser und einfacher durch eine Anwendung unseres Dosirungsgesetzes erklären. Wenn eine bestimmte Infectionsquelle auch so allgemein mit allen Bewohnern in Berührung tritt, dass jeder einzelne etwas von dem infectiösen Material zugetheilt erhält, so sind doch geringe Unterschiede um ein

1) Die Seuchen. Tübingen 1873.

Achtundvierzigstel oder auch um ein Zwölftel gleich stark einwirkenden Materials von vornherein für die Antheile, welche die einzelnen Individuen davon aufnehmen, wahrscheinlich.

Um so geringe Unterschiede braucht aber, wenn wir die Erfahrungen unseres Aetherversuches auf dies pathologische Gebiet übertragen, die Menge Infectionsstoff zu sinken, um für ein gleich widerstandsfähiges Individuum schon wenig oder gar nicht wirksam zu werden. Uns interessiren nun aber hier die Fälle, welche eine Infection mit weniger Mikroorganismen erfuhren, als ihrer Widerstandsfähigkeit entsprach, und somit gar keine Symptome zeigten. Diese Leute rangiren unter den Reihen der Gesunden und sind doch z. B. bei einer Cholera fast ebenso befähigt, die ihren Darm passirenden Bacillen am anderen Orte auszustreuen, wie ein wirklich Erkrankter. Diese inficirten, aber anscheinend gesunden Personen sind vielleicht die hauptsächlichsten Verbreiter einer Infectionskrankheit, da sie gar nicht durch ihre Krankheit und nur wenig durch sanitätspolizeiliche Maassnahmen an einer Uebertragung der in ihrem Körper vorhandenen Keime in infectionsfreie Gegenden gehindert werden. Dass aber solche Individuen speciell bei der Cholera wirklich vorhanden sind, machen die Selbstversuche, die mit virulenten Kommabacillen angestellt wurden, sehr wahrscheinlich. Denn die betreffenden Forscher zeigten entweder keine oder nur geringfügige Krankheitssymptome, schieden aber lebensfähige Kommabacillen wiederum aus.

Giebt man aber die Richtigkeit unserer Annahme, nach der auch solche Individuen, welche keine Krankheitssymptome zeigen, unter Umständen ihren Mitmenschen gefährlich werden können, zu, so erscheint die theoretische Basis beim ersten Anblick für eine Verhütung von Infectionskrankheiten ungünstiger geworden zu sein. Denn man darf gar nichts erwarten von einer Absperrung und einer ärztlichen Untersuchung aller aus einem inficirten Bezirke übertretenden Personen, da mit Infectionsstoff behaftete, aber keine Krankheitszeichen aufweisende Individuen der Controle entschlüpfen. In Wirklichkeit lehrt aber unser Dosirungsgesetz, dass wir gar nicht nöthig haben, die Infectionsträger aus dem Bereich menschlicher Wohnungen vollständig zu entfernen oder zu vernichten, was mir auch durch die umfassendsten Maassregeln nicht ausführbar erscheint, sondern dass schon eine geringgradige Reduction der Menge infectiösen Materials eine erhebliche Herabsetzung des Intensitätsgrades der Epidemie zur Folge hat; gelingt es aber noch weiter, andauernd die Zahl der gefährlichen Keime auf einen bestimmten Betrag gleich dem Resistenzwerth des am wenigsten widerstandsfähigen Individuums herab-

zusetzen, der aber von einer Vernichtung der Krankheitsträger noch weit entfernt sein kann, so ist die Möglichkeit einer von gefährlichen Symptomen begleiteten Infeetion ausgeschlossen. Die rapide Verminderung der Gefahr mit der Abnahme der Krankheitserreger ist die glückliche Kehrseite der Medaille.

Die aus diesen theoretischen Betrachtungen sich ableitenden Principien, die Nutzlosigkeit der Absperrungsmaassregeln und die Vortheile einer schnellen Beseitigung alles infeetiös verdächtigen Materials haben sich ja auch praktisch ausreichend bewährt.

V. Zusammenfassung und Schlussbemerkungen.

Wenn wir schliesslich unsere Resultate übersehen, so konnten wir in solchen Fällen das Dosirungsgesetz empirisch ableiten, in welchen die Resorption des giftigen Stoffes kein oder nur ein geringfügiges Hinderniss bereitete. Dies war aber dann der Fall:

1. Wenn wir die Einwirkung einer fremden Substanz auf protoplasmatische Gebilde von mikroskopischer Grösse untersuchten, deren ungeheure Oberfläche ausserordentlich zahlreiche Angriffspunkte für den störenden Einfluss eines wirksamen Körpers liefert, wie bei den Blutversuchen (s. S. 1—31).

2. Wenn wir flüchtige Substanzen wählten, welche von der Körperoberfläche zu dem Orte, wo sie ihre Wirkung ausüben, in einem so kurzen Zeitraum gelangen, dass kein wesentlicher Fehler entsteht, wie bei der Einwirkung von Chloroform und Aether auf junge Fische (s. S. 36—46) und auf Säugethiere (s. S. 47—49).

3. Für sehr giftige Körper, wo Unterschiede von einem Milligramm per os eingeführter Substanz schon beträchtliche Differenzen im Wirkungsgrad zur Folge haben können. Dies war, wie auf S. 6 und S. 31 ausgeführt wurde, bei der Koppe'schen Vergiftung mit wechselnden Dosen Digitoxin der Fall. Ist nämlich die Menge Substanz, welche bei Koppe einmal 1 mg, ein anderes Mal 2 mg betrug, so gering wie in dem angeführten Beispiel, so findet die Resorption aus dem Magendarmkanal und Ueberführung in die Gewebe bei der doppelten Dosis kaum ein wesentlich grösseres Hinderniss als bei der einfachen. Damit erreichen aber Differenzen in der Resorptionsgeschwindigkeit für verschiedene Dosen niemals einen solchen Grad, dass sie die gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad zu verschleiern im Stande wären.

Darauf gestützt, dass es möglich war, das Geltungsbereich unseres Dosirungsgesetzes auch auf die Vergiftungen mit per os eingenommenen hochgiftigen Substanzen auszudehnen, konnten wir es wegen

Analogieschlüsse auf die Wirkung der gleichfalls zu den allerwirksamsten Substanzen gehöhrenden Toxine in Infectionskrankheiten zu machen. Hierüber S. 51—53. Die Uebertragung unserer toxikologischen Erfahrungen auf das pathologische Gebiet führten weiterhin zur Aufstellung des Begriffes einer Infection ohne Symptome, dessen mögliche Bedeutung für die Verhütung einer weiteren Ausbreitung von Infectionskrankheiten S. 54—56 besprochen wurde.

Anders liegen die Dinge bei weniger wirksamen Substanzen. Wollte man z. B. die Unterschiede im Wirkungsgrade von 1,0 und 2,0 per os eingegebenen Chloralhydrates feststellen, so würde man kaum zu dem Ergebniss gelangen, dass die Wirkung der doppelten Dosis 11- und mehrmal so stark ist als die der einfachen, wie man es beim Digitoxin annehmen musste. Denn hier hat die Resorption bei der höheren Dosis ein ganzes Gramm Substanz mehr zu bewältigen und sie wird zur Ueberführung dieser, um ein Gramm vermehrten Substanzmenge eines verhältnissmässig weit längeren Zeitraumes bedürfen, als ihn die tausendmal geringere Vermehrung der Dosis, die in dem Koppe'schen Falle nur 1 mg betrug, in Anspruch nahm. Während dieser zur Resorption nothwendigen, für die höhere Dosis wesentlich verlängerten Zeitraums arbeiten aber Ausscheidung und Veränderung der wirksamen Substanz in unwirksame oder schwach wirksame Körper (z. B. in Urochloralsäure), an einer Verminderung des Procentgehaltes in den Geweben, so dass in diesem Falle die doppelte Dosis gar nicht den doppelten Procentgehalt an wirksamer Substanz innerhalb der Körpersäfte herzustellen vermag, als die einfache. Auf der verlangsamten Resorption beruht also ein wesentlicher Schutz des Organismus von Vergiftungen, und sie ist es, welche vielleicht für viele Substanzen eine arzeneiliche Anwendung überhaupt erst ermöglicht. Dies gilt wohl für alle Intoxicationen, so weit sie nicht in die unter 1—3 besprochenen Kategorien fallen, am meisten bekanntlich für die Vergiftungen mit schweren Metallen.

In der Störung, welche Resorption, Ausscheidung und Veränderung des wirksamen Stoffes mit sich bringen, liegt die Ursache dafür, dass wir für den Zweck, unser Gesetz empirisch abzuleiten, den Begriff Dosis nicht definiren durften als die Substanzmenge, welche pro Kilo Körpergewicht eine bestimmte Veränderung hervorruft, dass wir dieselbe vielmehr als den constant bleibenden Procentgehalt an wirksamen Stoff innerhalb eines bestimmten Mediums, sei dies nun die Flüssigkeit, welche die Blutkörperchen umgiebt, wie bei den Blutversuchen, sei es die Concentration des Respirationsmediums, wie bei den Experimenten mit Fischbrut, bezeichneten.

Unser Gesetz lässt sich aber nun von zwei Gesichtspunkten aus betrachten. Erstens lieferte der Werth b, die Asymptotenabscisse, ein Maass für den mittleren Widerstand, welchen lebende Blutkörperchen ihrer Zerstörung durch Alkylderivate, Nervenzellen des Respirationscentrums von jungen Fischen der ihre normale Function vernichtender Wirkung von Aether und Chloroform entgegensetzen. Drückt man aber diese Grösse, den Resistenzwerth, wie sie bezeichnet wurde,

einmal in der Concentration an dieser ein anderes, Mal in dem Gehalt an jener wirksamen Substanz aus, so gelangt man für qualitativ gleich, nur quantitativ verschieden wirkende Körper zu Proportionalzahlen, specifischen Intensitätszahlen, welche für die Reactionen, die zwischen dem lebenden Protoplasma und der toxischen Substanz stattfinden, und in denen jedenfalls das Wesen der toxischen Processe besteht, eine ähnliche Bedeutung besitzen dürften, wie sie den Verbindungsgewichten in der Chemie zukommt. Vergleiche hierüber S. 26—28 und S. 43.

Zweitens gelangten wir zu dem Resultat einer gegenüber dem Anwachsen der zugehörigen Dosen unverhältnissmässig rapide zunehmenden Intensitätssteigerung. Dies Ergebniss besitzt insofern eine praktische Bedeutung, als es dazu nöthigt, bei der Anwendung leicht flüchtiger Körper, z. B. in der Narkose und bei der Verabreichung stark wirkender Arzeneimittel, soweit dies möglich ist, genau zu dosiren, weil ein geringes Zuviel schon die Gefahren eines störenden Zwischenfalls oder gar lebensgefährlichen Ereignisses unverhältnissmässig steigert. Diese rapide Intensitätszunahme konnten wir nachweisen

1. bei den Blutversuchen, vgl. S. 30—31,
2. bei der Koppe'schen Digitoxinvergiftung, vgl. S. 31,
3. bei der Einwirkung von Aether und Chloroform auf die Respirationsbewegungen von Fischbrut, vgl. S. 44—46,
4. bei den Spencer'schen Säugethierversuchen vgl. S. 48—49.

Der experimentelle Theil dieser Arbeit wurde in den pharmakologischen Instituten der Universitäten Marburg und Halle ausgeführt. Für die gütige Ueberlassung der wissenschaftlichen Hülfsmittel sage ich den Vorstehern dieser Institute, Herrn Prof. Meyer und Herrn Prof. Harnaek meinen verbindlichen Dank.

INHALT.

Seite

1. Ueber eine gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad bei der Verflüssigung rother Blutkörperchen durch einige Alkylderivate 5
2. Das Dosirungsgesetz, nachgewiesen an der Einwirkung von Chloroform und Aether auf die Respirationsbewegungen junger Fische 31
3. Gilt dieselbe Gesetzmässigkeit auch für die Störungen der Respiration, welche Aether am Säugethier bewirkt, und welche Bedeutung besitzt sie für die Frage einer möglichst gefahrlosen Narkose? 46
4. Das Dosirungsgesetz und die moderne Theorie der Infectionskrankheiten 51
5. Zusammenfassung und Schlussbemerkungen 56

Tafel I.

Seite 12-15.

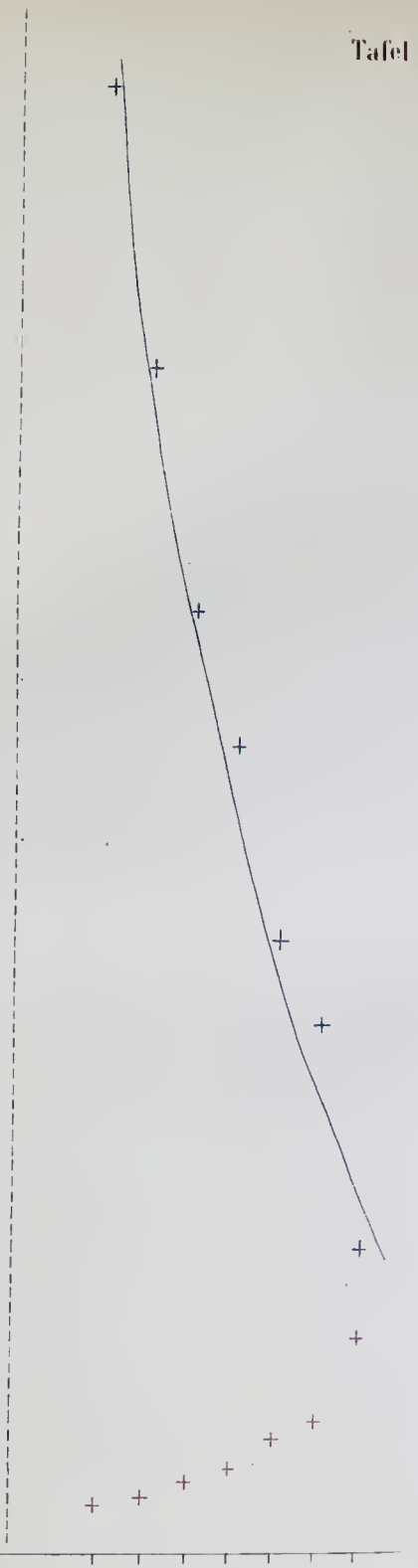
Chloralhydrat

1 mm Abscisse = 0,238 Procent

2 mm Ordinate = 1 Minute

blaue Kreuze Reactionszeiten

rothe Kreuze Reactionsgeschwindigkeiten.



Verlag v. E.C.W. Vogel, Leipzig.

Lith. Oscar Fürstenau, Leipzig

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
22 JAN 96
LIBRARY

Fig. III. Text S. 23-25.
1mm. Ordinate = 1 Minute
Doppelversuch I logarith. 1mm
grün 1cm. Abscisse = 0,074248 gr.
Doppelversuch II Hyperbel
roth 1cm. Abscisse = 0,07388 gr.
Doppelversuch III Hyperbel
blau 1cm. Abscisse = 0,07149 gr.

2mal +

Fig. V. Text S. 28-31
Intensitätskurven
Abscisse 1cm = 0,2381 Procent. Ordinate $\begin{cases} \frac{600}{600} = 1\,\text{mm.} \\ \frac{600}{60} = 1\,\text{cm.} \end{cases}$

roth
blau { Amylenhydrat rechts / Chloralhydrat links
grün
braun { Aether rechts / Chloroform links

×7 ×2 ×3 ×5

Verlag v. F. C. W. Vogel, Leipzig.

Lith. Oscar Furstenau, Leipzig

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF
22 JAN 96
LIBRARY

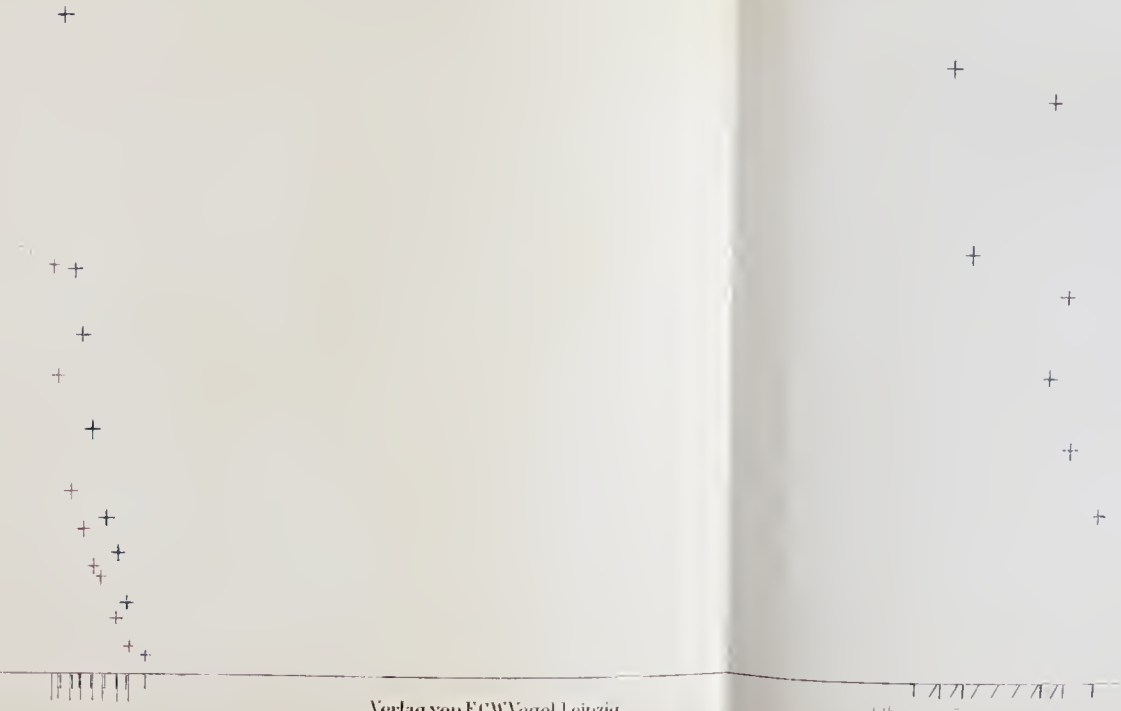
Fig. IV. Text S. 25 26.

Aether rechts blau braun

Chloroform links blau roth

1 cm. Abscisse 0,238 Procent

etwa 37 °



Verlag von F.C.W.Vogel, Leipzig.

ROYAL COLLEGE OF
22 JAN

Fig. VII. Text S. 39-43

1 cm. Abscisse = 0,02 Procent

1 mm. Ordinate = 2 Minuten.

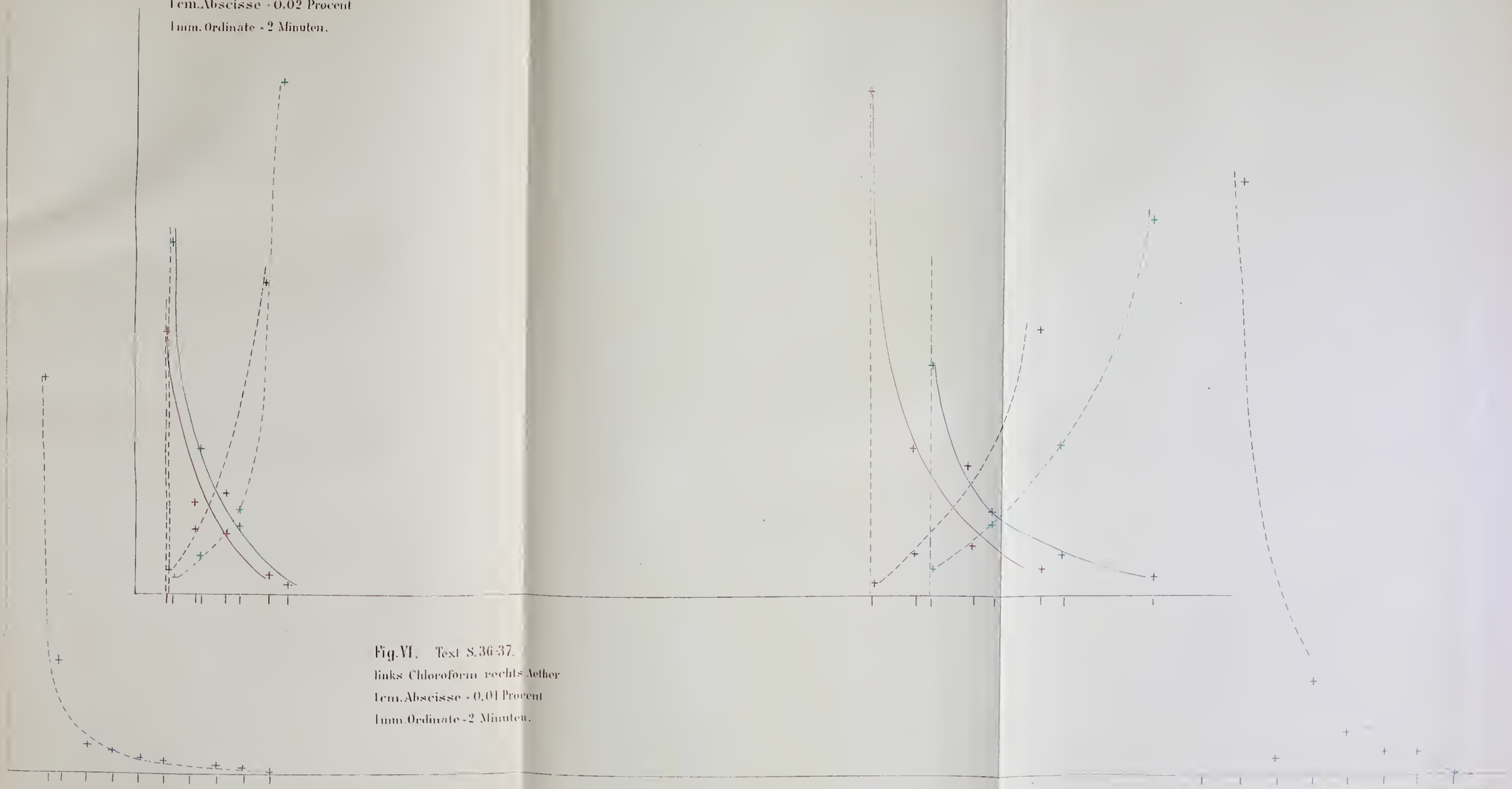


Fig. VI. Text S. 36-37.

links Chloroform rechts Aether

1 cm. Abscisse = 0,01 Procent

1 mm. Ordinate = 2 Minuten.

Verlag v. F. C. W. Vogel, Leipzig.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS
22 JAN 96
LIBRARY